

**Analyse der chirurgisch und chirurgisch-radiologischen
Therapie von Plattenepithelkarzinomen
der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx an der HNO-
Universitätsklinik in Jena**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Karen Finger

geboren am 11.03.1977 in Pößneck

Verzeichnis der Abkürzungen

ADT	Aerodigestivtrakt
CT	Computertomographie
ECS	extracapsular spread
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
KM-CT	Kontrastmittel-CT
MRT	Magnetresonanztomographie
N.d.	Neck dissection
PAH	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
py	pack year, 1py = 1 Jahr lang 20 Zigaretten pro Tag = 1 Zigarettenjahr
RR	relatives Risiko
SCC	Squamous Cell Carcinoma
Sono	B-mode-Sonographie
TNM-Klassifikation	von der UICC vorgeschlagene prätherapeutische klinische Stadienbestimmung von malignen Tumoren
T-Klassifikation	Tumorgröße
N-Klassifikation	regionale Lymphknoten
M-Klassifikation	Fernmetastasen
pTNM-Klassifikation	postoperative pathohistologische Klassifikation
SA	Standardabweichung
UICC	Unio internationalis contra cancerum/Union Internationale contre le Cancer
US	Ultraschall, B-mode-Ultrasonographie

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Zusammenfassung	5
3	Hintergrund der Arbeit	7
4	Einleitung	8
4.1	Warum ist Qualitätssicherung notwendig?	8
4.2	Qualität der Therapie der Kopf-Hals-Karzinome	8
4.3	Klinische Einflussfaktoren	9
4.3.1	Patientenalter und -geschlecht	9
4.3.2	Staging des Tumors	10
4.4	Pathohistologische Prognosefaktoren	11
4.5	Bedeutung von Noxen und Zweittumoren	13
4.6	Andere Faktoren	15
4.7	Einfluss der Art des chirurgischen Vorgehens	16
4.8	Bedeutung der bildgebenden Diagnostik bei der Tumoreinschätzung	17
4.9	Epidemiologie und Inzidenz	17
5	Ziele der Arbeit	19
6	Material und Methode	20
6.1	Patientenkollektiv	20
7	Ergebnisse	24
7.1	Patientenkollektiv	24
7.1.1	Klinische Daten	24
7.1.2	Pathohistologische Daten	30
7.1.3	Verlaufsdaten	33
7.2	Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf	44
7.2.1	Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf das tumorbezogene Überleben	44

7.2.2	Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs	51
7.2.3	Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf die Entstehung eines Regionalrezidivs	54
7.2.4	Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf die Entstehung von Zweittumoren	56
7.3	Angewandte Therapieverfahren	58
7.3.1	Angewandte Operationsverfahren	58
7.3.2	Bestrahlung der Primärtumor- und/oder Lymphabflussregion	62
7.4	Ergebnisse der palpatorischen und sonographischen Diagnostik der Halslymphknotenstationen	66
8	Diskussion	69
8.1	Patientenkollektiv	69
8.1.1	Klinische Daten	69
8.1.2	Pathohistologische Einflussfaktoren	71
8.1.3	Postoperativer Verlauf der Tumorerkrankung	72
8.2	Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf den Verlauf	78
8.3	Einfluss der Art der operativen Therapie	81
8.4	Ergebnisse der präoperativen klinischen und sonographischen Diagnostik im Vergleich zum postoperativen Befund	84
9	Schlussfolgerungen	87
10	Literaturverzeichnis	88
11	Abbildungsverzeichnis	101
12	Tabellenverzeichnis	102
13	Lebenslauf	105
	Persönliche Daten	105

2 Zusammenfassung

Es wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt, die sich zwischen 1994 und 1999 in der Jenaer Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde einer Therapie unterzogen haben, retrospektiv betrachtet und ausgewertet. Das Nachbeobachtungsintervall endete im August 2001.

Einschluss in die Studie fanden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (n=18), des Oropharynx (n=40), des Hypopharynx (n=14) und des Larynx (n=39). Nach operativer und zum Teil adjuvanter radiologischer Therapie wurden diese Patienten noch mindestens 30 Monate nachbeobachtet. Die sich aus dieser Beobachtung ergebende 1- und 2-Jahresüberlebensrate betrug 87 % bzw. 75 %.

Bei 50 % der Patienten wurden Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Zu Behandlungsbeginn waren alle Patienten frei von Fernmetastasen und Zweittumoren. 59 % der Patienten wiesen das Tumorstadium IV auf. Bei 50 % der Patienten lag ein mittelgradig differenziertes Plattenepithelkarzinom vor. Mit einem höheren N-Status war ein statistisch signifikant höheres Risiko für ECS verbunden. ECS trat unabhängig vom Grading und T-Status auf. Der Einfluss der Primärtumorgröße auf das tumorbezogene Überleben hatte nur tendenziellen Charakter. Die Primärtumorlokalisation beeinflusste das tumorbezogene Überleben. Patienten mit Glottiskarzinomen hatten die beste und Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen die schlechteste Prognose im betrachteten Kollektiv.

Ein früherer Tumor im oberen Aerodigestivtrakt bedeutete ein 4,7fach erhöhtes Risiko am Tumor zu versterben.

In 6 % der Fälle konnte der Tumor nicht in sano entfernt werden. 43 % dieser Patienten waren bis zum Studienende ihrem Tumorleiden erlegen.

Ein oder mehrere Lokalrezidive entwickelten 18 % der Patienten durchschnittlich 9 Monate postoperativ. Lokalrezidive traten tendenziell häufiger bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom und bei Patienten ohne Bestrahlung im ehemaligen Primärtumorgebiet auf. Bei keinem der Patienten mit einer R1-Resektion wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Ein früherer Tumor im oberen Aerodigestivtrakt erhöhte das Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, 5,9fach. Zum Studienabschluss waren 90 % der Patienten mit einem Lokalrezidiv ihrem Tumorleiden erlegen.

15 % der Patienten entwickelten durchschnittlich 11 Monate postoperativ ein oder mehrere Regionalrezidive. Die Primärtumorgröße und der Resektionsstatus hatten keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die Entstehung von Regionalrezidiven. Patienten ohne

Bestrahlung des Lymphabflussgebietes und ohne Neck dissection entwickelten häufiger Regionalrezidive als Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflussgebiete und mit Neck dissection. Zum Studienende waren von den Patienten mit Regionalrezidiven 71 % verstorben.

Bei 6 % aller Patienten wurden durchschnittlich 14 Monate postoperativ Fernmetastasen diagnostiziert. Fernmetastasen traten nur bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen auf. Von diesen Patienten hatten Patienten mit ECS das größte Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln. Patienten mit Hypopharynxkarzinomen entwickelten am häufigsten und Patienten mit Larynxkarzinomen am seltensten Fernmetastasen. 86 % der Patienten mit Fernmetastasen waren zum Studienende an ihrem Tumor verstorben.

12 % aller Patienten entwickelten einen Zweittumor, der durchschnittlich 21 Monate postoperativ diagnostiziert wurde. 79 % der Zweittumoren wurden später als 6 Monate nach Diagnose des Indextumors diagnostiziert (metachrone Zweittumoren). Bei der Bildung von Zweittumoren war die Primärtumorlokalisation, das Grading, die Lymphknotenmetastasierung und die Primärtumorgröße ohne Einfluss auf die Zweittumorentstehung. Zum Studienabschluss waren 64 % der Patienten mit einem Zweittumor ihrem Tumorleiden erlegen.

Bei 8 % aller Patienten war zu einem früheren Zeitpunkt ein Tumor im oberen Aerodigestivtrakt diagnostiziert und behandelt worden. Zum Studienabschluss waren von diesen Patienten 77 % an ihrem Tumor verstorben.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Rate an Lokal- und/oder Regionalrezidiven nach konventioneller Tumorchirurgie und nach Operation mit dem CO₂-Laser nachgewiesen werden.

Bei 94 Patienten konnte der Palpations- und Sonographiebefund mit dem pathohistologischen Befund der Neck dissection-Präparate verglichen werden. Die daraus errechneten Werte für Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bei der Palpation betrugen 63 %, 79 % bzw. 69 %. Bei der Sonographie betrug die Sensitivität 73 %, die Spezifität 71 % und die Treffsicherheit 72 %.

Eine engmaschige Kontrolle ist besonders in den ersten 2 Jahren nach Therapieabschluss hinsichtlich Lokal- und Regionalrezidiven, Zweittumoren und Fernmetastasen wichtig.

3 Hintergrund der Arbeit

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde ein Patientenkollektiv mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx, welche chirurgisch oder kombiniert chirurgisch/radiologisch behandelt wurden, der Jenaer Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ausgewertet.

Zielstellung war eine Auswertung der Erfahrungen mit diesen Therapieformen im untersuchten Kollektiv.

4 Einleitung

4.1 Warum ist Qualitätssicherung notwendig?

Entscheidungen für Therapiekonzepte werden von verschiedenen objektiven und subjektiven Faktoren beeinflusst. Sie wird zum einen von den persönlichen Erfahrungen des Behandlers, der Lehrmeinung an der jeweiligen Klinik und allgemeinen Therapiestandards und zum anderen von der Compliance, dem Allgemeinzustand und den Wünschen des Patienten geprägt.

Folglich ergibt sich die Notwendigkeit, von Zeit zu Zeit Rechenschaft über zum Teil subjektiv getroffene Therapieentscheidungen abzulegen.

4.2 Qualität der Therapie der Kopf-Hals-Karzinome

Jeder Patient, der mit einer Erkrankung zu einem Arzt kommt, erwartet die bestmögliche Behandlung und Qualität der Therapie. Doch was bedeutet hohe Qualität in der Medizin? Nach Donabidian (1980) setzt sich die Qualität aus der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität zusammen. Die Strukturqualität ergibt sich aus der finanziellen, apparativen und personellen Ausstattung einer Klinik. Die Prozessqualität meint den Umgang mit dem Patienten wie seine medizinische Betreuung, die Betreuung vor, während und nach seinem Klinikaufenthalt, Therapieentscheidung, -durchführung und -nachsorge sowie die Betreuung der sozialen Belange, die mit dem Erkrankungsprozess verbunden sind. Während die Ergebnisqualität über den Heilungserfolg bzw. -misserfolg wie z.B.: Lokal-, Regionalrezidive, Fernmetastasierung, Zweitumoren, rezidivfreies Überleben, funktionelle Einbußen und die Lebensqualität des Patienten zu definieren ist.

Bei der chirurgischen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich müssen in der Regel zusätzliche funktionelle Störungen vom Patienten in Kauf genommen werden, ohne dass durch die Operation eine deutliche Erhöhung der Überlebenszeit gesichert erscheint (Bootz, 1997). Dadurch wird die Entscheidung zu einer adäquaten Therapie erschwert und es ergibt sich die Notwendigkeit, im Rahmen der Qualitätssicherung, den Therapieerfolg und den Krankheitsverlauf retrospektiv von Zeit zu Zeit zu analysieren und die angewandten Therapieschemata zu überprüfen.

In den letzten Jahren hat sich ein Wandel in der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen vollzogen. Im Spannungsfeld zwischen Radikalität und Lebensqualität sind neue funktionserhaltende, minimal invasive Behandlungsprinzipien entwickelt worden, die einer

primären posttherapeutischen hohen Lebensqualität und einer möglichst schnellen Rehabilitation entgegen kommen (Gudziol und Koscielny, 2000). Bei der Entscheidung für ein auf den einzelnen Patienten zugeschnittenes Therapiekonzept kommt immer wieder die Frage nach individuellen Prognosefaktoren auf, um die Therapie besser den Erfordernissen der Krankheit anpassen zu können. Zurzeit gibt es keinen Faktor, der eine zuverlässige präoperative Einteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten zulässt. Aus diesem Grund werden zur Therapieplanung klinische und pathohistologische Faktoren sowie bildgebende Verfahren herangezogen, um aus der Gesamtheit der Informationen ein Bild der Erkrankung zu bekommen.

4.3 Klinische Einflussfaktoren

4.3.1 Patientenalter und -geschlecht

Die Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind Tumoren des höheren Lebensalters. Als Grund dafür ist die Ätiologie dieser Tumoren anzusehen, die ja als multifaktorielles Geschehen aus verschiedenen exogenen Noxen verstanden wird. Sicher spielen zum Teil auch endogene (genetische) Faktoren eine Rolle, doch in der Mehrzahl der Fälle ist das Krankheitsbild durch eine lange Tabak- und/oder Alkoholanamnese geprägt.

Maier et al. (1992) haben ein Durchschnittsalter für das Auftreten der Tumorerkrankung von 58 Jahren ermittelt. Brugère et al. (1986) fanden einen Zusammenhang zwischen der Altersverteilung und der Lokalisation des Primärtumors. Patienten mit einem Tumor der Glottis und der Lippen hatten durchschnittlich das höchste Alter (60 und 61 Jahre) während für Tumoren der Mundhöhle das Durchschnittsalter zwischen 55 und 58 lag. Die Erkrankung tritt in der Regel nicht vor dem 40. Lebensjahr auf und wird am häufigsten im 6. und 7. Dezennium diagnostiziert (Meyer-Breiting, 1996; Zätterström et al., 1995; Conte et al., 1998).

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches weisen eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts auf. Sie verteilen sich nach einer Studie von Conte et al. (1998) zu 65 % auf die Männer und zu 35 % auf die Frauen. Laut Jöckel (1996) besteht bei den Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zwischen Männern und Frauen ein Verhältnis 7 : 1.

4.3.2 Staging des Tumors

Mit der TNM-Klassifikation nach der UICC wird der Primärtumor mit T, die regionären Lymphknotenmetastasen mit N und Fernmetastasen mit M beschrieben. Bei der klinischen Beurteilung der T-Klassifikation kann es auch zu Fehleinschätzungen der tatsächlichen Größe und Ausdehnung des Tumors kommen. Aufgrund des subjektiven Faktors bei der Tumoreinschätzung und Therapieentscheidung sind verschiedene Publikationen nur schwer vergleichbar. Für Halslymphknotenmetastasen laryngealer Karzinome haben Glanz und Eichhorn (1989) aufgrund pathohistologischer Untersuchungen von Präparaten nach primär operativer Behandlung eine pN-Klassifikation vorgeschlagen, welche als prognostisch relevante Parameter Größe, Zahl und Lokalisation der Metastasen sowie Kapselrupturen, extranodales Tumorwachstum und Tumorthromben in den kleinen tumornahen Gefäßen zugrunde legt.

Das Plattenepithelkarzinom kann an allen Plattenepithel tragenden Körperflächen entstehen. Die Lokalisation bestimmt den Ausbreitungsmechanismus, die Wahrscheinlichkeit zervikaler Lymphknotenmetastasen, Symptomatologie, Therapie und letztendlich die Prognose; biologisches Verhalten der Tumoren und lymphatischer Abfluss unterscheiden sich entsprechend ihrem Entstehungsort (Meyer-Breiting, 1996). Laut einer Studie dieser Arbeitsgruppe ähneln sich die lokalen Metastasierungsraten der Mundhöhlentumoren, die ausschließlich nach submental, submandibulär und in die oberen jugulären Lymphknoten metastasieren. Eine Ausnahme bildet der harte Gaumen, von dem eine Metastasierungsrate von 13 % beschrieben wird. Die 5-Jahresüberlebensrate wird mit 20-55 % angegeben. Sie soll eher vom Status der Lymphknotenmetastasierung als von der eigentlichen Primärtumorgröße bestimmt sein, was ja letztendlich wieder in Zusammenhang mit der Lokalisation des Tumors steht. Das 5-Jahresüberleben der Patienten mit einem Tonsillenkarzinom lag in dieser Studie bei 28 %; Tonsillenkarzinome sollen doppelt so häufig metastasieren wie die Mundhöhlenkarzinome. Zungengrundkarzinome und Karzinome der Vallecula zeigen ein erhöhtes Risiko für kontralaterale Metastasierung (Jahnke, 1992).

Für das Auftreten von Metastasen sind die proteolytisch enzymatische Aktivität der Tumorzellen sowie die örtlichen Gegebenheiten des Wirtes wie z. B. die Immunabwehr von entscheidender Bedeutung (Ganzer, 1992). Es besteht eine Korrelation zwischen Ausprägung des lokalen Lymphkapillarnetzes und der regionalen Metastasierung. Die Prognose des Patienten wird entscheidend von Zahl und Größe der Lymphknotenmetastasen mitbestimmt. Das Auftreten von multiplen und metachronen kontralateralen Halsmetastasen korreliert mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose. In diesen Fällen besteht ein höheres Risiko

der Fernmetastasierung (Grandi et al., 1985). Snow et al. (1982) fanden in ihren Untersuchungen signifikante Unterschiede der regionalen Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom N-Status; bei N1=15 % im Gegensatz zu N3=30 %. Alle Lymphknoten mit einem Durchmesser von >3 cm enthielten Tumor und meist wurden weitere Metastasen gefunden; ca. 75 % dieser Lymphknoten zeigten ECS (siehe unten). Laut Leemans et al. (1994) reduziert das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen das Überleben um die Hälfte, was auch Ganzer (1992) beschrieb.

Grandi et al. (1985) fanden unterschiedliche Überlebensraten in Abhängigkeit von der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen im Hals (hoch zervikal, mittel zervikal, tief zervikal). Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit tiefen Halslymphknotenmetastasen; diese starben alle innerhalb von zwei Jahren.

Das Auftreten von Fernmetastasen wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 10 bis 40 % angegeben (Jäckel und Rausch, 1999; Ferlito et al., 2001b, Goodwin, 2001). Berger et al. (1971) stellten fest, dass eine direkte Korrelation zwischen N-Staging und der Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen besteht; 36 % der Patienten mit N2/N3 und 10 % der Patienten mit N0/N1 entwickeln in den ersten 5 Jahren Fernmetastasen. In dieser Studie starben Patienten mit Fernmetastasen früher als Patienten ohne Fernmetastasen. Jäckel und Rausch (1999) geben als Hauptlokalisationen die Lunge (69 %), Leber (24 %) und Skelett (20 %) an. Zbären und Lehmann (1987) fanden Fernmetastasierung in die Lunge mit 70 %, in die Leber mit 42 % und in das Skelett mit 15 %. Ein Problem stellt die rechtzeitige klinische Diagnosestellung der Fernmetastasierung dar, wobei es in der Regel keine kurativen Therapieansätze auch bei früherer klinischer Diagnosestellung gibt. Die einzige Ausnahme bilden Lungenmetastasen, die in einem frühen Stadium operabel sind. Häufig werden Fernmetastasen erst bei einer Obduktion festgestellt.

4.4 Pathohistologische Prognosefaktoren

Der pathohistologische Differenzierungsgrad/Malignitätsgrad eines Tumors wird über das pathohistologische Grading (G) definiert. Danach werden die Tumoren in hoch differenziert = G1, mittelgradig differenziert = G2, gering differenziert = G3 und undifferenziert = G4 eingeteilt. Donhuijsen (1998) vertritt die Meinung, dass mit zunehmender Früherkennung von Tumoren und fortschreitender Differenzierung der chirurgischen, radiologischen und zytostatischen Therapie dem Tumorgading heute ein deutlich höherer Stellenwert als früher zukommt. Nach Snow et al. (1982) stellt das Grading einen wichtigen Marker für die

Einschätzung der Prognose dar. So haben Patienten mit geringgradig differenzierten Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Patienten mit hoch- oder mittelgradig differenzierten ein höheres Rezidivrisiko.

In einer Studie von Hirabayashi et al. (1991) lag die 5-Jahres-Überlebensrate für hochgradig differenzierte Plattenepithelkarzinome bei 62 %, für mittelgradig differenzierte Plattenepithelkarzinome bei 42 % und für geringgradig differenzierte Plattenepithelkarzinome bei 16 %.

Eßer et al. (1994) wiesen darauf hin, dass Patienten mit dem Grading 3 eine signifikant geringere Überlebensrate als Patienten mit Grading 1 und 2 haben. Die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten betrugen bei G3 7 % und 5 %, bei G2/ G1 38 % und 16 %. Auch Quade (1983) fand bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Larynx und Pharynx eine signifikant schlechtere 3-Jahres-Überlebensrate bei G3-Tumoren als bei G1- und G2-Tumoren.

Andere Autoren wiesen darauf hin, dass keine strenge Korrelation zwischen pathohistologischem Grading und lymphogener Metastasierung besteht, da auch hochgradig differenzierte Karzinome Metastasen bilden können und undifferenzierte Plattenepithelkarzinome nicht unbedingt zur frühen Metastasierung neigen müssen (Meyer-Breiting, 1996).

Lymphknotenmetastasen können auf den Lymphknoten beschränkt sein und werden dann durch die Lymphknotenkapsel zur Umgebung abgegrenzt. Ist jedoch diese Kapsel durchbrochen, bezeichnet man das als extracapsular spread (ECS). Snow et al. (1982) geben eine Häufigkeit von 53,8 % an. In der Literatur lassen sich dazu mehrere Untersuchungen finden. Hirabayashi et al. (1991) beschrieben unterschiedliche 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten ohne Halslymphknotenmetastasen, mit Halslymphknotenmetastasen ohne und mit ECS. 81 % der Patienten ohne Halslymphknotenmetastasen, 76 % der Patienten mit Halslymphknotenmetastasen ohne ECS und 17 % der Patienten mit Halslymphknotenmetastasen mit ECS waren nach fünf Jahren am Leben. Laut dieser Studie wächst die Inzidenz von ECS mit steigender Größe der Lymphknotenmetastasen, d. h. mit zunehmendem N-Status (N1: 31 %, N2 oder N3: 72 %). Die Autoren postulierten, dass ECS ein wichtiger Indikator für eine schlechtere Prognose ist. Grandi et al. (1985) beschrieben eine erhöhte Inzidenz des ECS mit zunehmender Größe der Lymphknotenmetastasen. Patienten ohne ECS hatten eine 9 %ige und Patienten mit ECS eine 17 %ige Inzidenz von Fernmetastasen.

4.5 Bedeutung von Noxen und Zweittumoren

Wenn man von der Annahme ausgeht, dass Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes in der Mehrzahl der Fälle durch lang andauernden Nikotin- und Alkoholkonsum verursacht werden, erscheint es verständlich, dass die Schleimhaut nicht nur an einem Ort geschädigt wird und entarten kann, sondern parallel an verschiedenen Orten.

In früheren Studien ging man davon aus, dass multilokuläre Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt ein eher seltenes Ereignis darstellen. Slaughter et al. haben 1953 das Konzept des "condemned mucosa syndrome", d. h. der Feldkanzerisierung, postuliert, in dem sie davon ausgingen, dass die gesamte Mukosa der karzinogenen Wirkung des Alkohol und Tabak ausgesetzt ist. Als klinische Konsequenz betrachteten sie den ersten Tumor als sogenannten Index-Tumor, da die multilokuläre Schädigung der Schleimhaut die Entstehung weiterer Plattenepithelkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt zur Folge hat (Slaughter et al., 1953). J. L. Gluckman (1979) gibt eine Inzidenz von 9,2 % an. Die überwiegende Zahl der Zweittumoren tritt im selben Organ oder Organsystem auf, hier betrifft das den Respirationstrakt und den oberen Verdauungstrakt mit der Speiseröhre. Wird der Zweittumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Indextumors entdeckt, spricht man von einem simultanen Zweittumor. Innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnosestellung auftretende Tumoren werden als synchrone Zweittumoren, später entdeckte als metachrone Zweittumoren bezeichnet (León et al., 1999). León et al. (1999) stellten eine konstante Inzidenz von 4 % pro Jahr fest. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen Lokalisation des Indextumors und später auftretendem Zweittumor. Bei Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx traten Zweittumoren am häufigsten in Mundhöhle und Oropharynx auf. Zweittumoren bei Hypopharynxtumoren fanden sich am häufigsten im Hypopharynx und im Ösophagus. War der Ersttumor im Larynx lokalisiert, traten die meisten Zweittumoren in Larynx und Lunge auf.

Das Auftreten eines Zweittumors verschlechtert die Prognose erheblich, da er häufig in Lokalisationen mit einer per se schlechten Prognose (Lunge, Speiseröhre) oder in bereits vorbehandelten Regionen auftritt. Die Folge ist eine nur eingeschränkte Therapiemöglichkeit des Zweitkarzinoms (Snow und de Vries, 1987). Da die meisten Zweittumoren innerhalb der ersten 3 Jahre (30-47 Monate) nach Therapieabschluss auftreten, befürworten Jones et al. (1995) ein intensives Tumorscreening mittels Panendoskopie und Bildgebung, um weitere Neoplasien frühestmöglich in einem gut zugänglichen und therapierbaren Stadium zu erkennen.

Chronischer Tabakkonsum geht mit einem deutlich erhöhten Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes zu erkranken, einher. In verschiedenen Studien (Olson et al., 1985a; Olson et al., 1985b; Brugère et al., 1986; Brownson and Chang, 1987; Blot et al., 1988; Tuyns et al., 1988) wurde eine signifikante Dosis/Wirkungsbeziehung zwischen Tabakkonsum und Krebsrisiko im Bereich von Mundhöhle, Rachen und Larynx festgestellt. Nach Maier et al. (1994) steigert sich das Risiko, an einem solchen Tumor zu erkranken, in einer dosisabhängigen Beziehung. Bei einem Tabakkonsum von 35 bis 49 py (pack year) erhöhte sich das Erkrankungsrisiko für die Mundhöhle auf das 9,3fache, für den Rachen auf das 11,5fache und für den Larynx auf das 9,5fache gegenüber der Kontrollgruppe; ein höherer Konsum zeigte keinen weiteren Risikoanstieg. Eine weitere bedeutende Noxe stellt der Alkohol dar. Zurzeit geht man davon aus, dass Alkohol als Kokarzinogen wirkt (Ketcham et al., 1963). Alkohol soll durch Veränderungen der Zellmembran die Aufnahme von Prokarzinogenen und Karzinogenen erleichtern (Seitz and Simanowski, 1988). Ferner können in verschiedenen Nahrungsmitteln und Alkoholika, wie z. B. Whisky, Wermut, Sherry, Bier und Wein, karzinogene Substanzen (Nitrosamine, PAH) enthalten sein (Marshall, 1979; Lieber et al., 1986; Mak et al., 1987). Weitere durch chronischen Alkoholkonsum die Karzinogenese begünstigende Faktoren sind gesteigerte Penetration karzinogener Substanzen (Seitz and Simanowski, 1988), Schädigung der Kopfspeicheldrüsen und dadurch verlängerte Kontaktzeit der Karzinogene mit der Mukosa sowie leichter Penetration (Maier et al., 1986; Maier et al., 1988) und Leberschädigung mit Enzyminduktion (Seitz et al., 1978). Maier et al. (1992) fanden bei einer täglichen Alkoholaufnahme von 75 g bis 100 g für Mundhöhlen-, Rachen- und Larynxkarzinome ein relatives Risiko von 13,4; 125,2 und 14,7. Bei kombiniertem Alkohol- und Tabakabusus kam es zu einem synergistischen Effekt und das Risiko wurde multiplikativ erhöht. Nikotinabusus von mehr als 50 Zigarettenjahren (d. h. 20 Zigaretten/Jahr und Tag) zusammen mit einem Alkoholabusus von mehr als 75 g pro Tag erhöhten das Risiko, an einem solchen Tumor zu erkranken, um das 146,2fache (Maier et al., 1992). Der höchste Alkohol- und Nikotinkonsum wurde bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen festgestellt. Laut Lewin et al. (1998) geht das erhöhte Risiko, an einem solchen Tumor zu erkranken, mit Beendigung des Rauchens zurück und nach 20 Jahren besteht kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu einem Nichtraucherkollektiv mehr. Nach Brugère et al. (1986) besteht ein Zusammenhang zwischen der täglich genossenen Alkoholmenge und der Lokalisation von Plattenepithelkarzinomen. Das relative Risiko (RR) bei einem täglichen Alkoholkonsum von mehr als 160 Gramm ist gegenüber einem Nichttrinker für Karzinome der Lippe und Glottis

mit 11 und 6 am niedrigsten, dagegen für Hypopharynx-, supraglottische Larynx- und Mundbodenkarzinome mit 143, 101 und 70 am höchsten. Bei geringeren Alkoholmengen (40-99 g/d) ist das RR (Maier et al., 1992) für die einzelnen Tumorlokalisationen wesentlich geringer; die Tendenzen der einzelnen Tumorlokalisationen in der Häufigkeitsverteilung zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster wie bei denen mit höherer täglicher Alkoholaufnahme. Auch beim Tabakkonsum fanden Maier et al. (1992) dosisabhängige Risikozuwächse für verschiedene Primärtumorlokalisationen. So stieg das Risiko für starke Raucher (>50 py), an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken, 77fach und für Larynxkarzinome 12fach.

4.6 Andere Faktoren

Dem Zusammenspiel unterschiedlicher endogener und exogener Faktoren scheint in der Karzinogenese eine wesentliche Bedeutung zuzukommen.

Erkenntnisse in der neueren Literatur lassen vermuten, dass die Ernährungsweise einen Einfluss auf die Entstehung von oder die Protektion vor Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes hat. So sollen von Vitamin A, E, C, Riboflavin, β -Karotin, Flavonen, Oltipraz, Dithiolthione, Proteaseinhibitoren, Selen und Zink schützende Funktionen ausgehen, die auf ihre Eigenschaften als Antioxidantien, ihren Einfluss auf die Zellproliferation, die Apoptose und die Zelldifferenzierung zurückgeführt werden (Maier et al., 2002). Zwischen dem Gemüse- und Obstkonsum sowie der Inzidenz von Kopf-Hals-Karzinomen wird eine umgekehrte Proportionalität postuliert (Vokes et al., 1993). Auch Sankaranarayanan et al. (1998) konnten bei steigendem Obst- und Gemüsekonsum ein sinkendes Risiko für die Erkrankung an Kopf-Hals-Karzinomen feststellen.

Berufsbedingte Noxen, wie zum Beispiel die Zementstaubexposition und Asbestfeinstaubexposition in der Baubranche, Langzeitexposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) oder die Exposition gegenüber Textilfasern, stellen ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an Kopf-Hals-Karzinomen dar (Maier et al., 2002; Riechelmann, 2002). Die Rolle von Asbest in der Karzinogenese von Larynxkarzinomen ist bewiesen (Vokes et al., 1993). Das durch Asbestexposition verursachte Larynxkarzinom ist in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt. Voraussetzungen sind entweder das Vorhandensein des Brückensymptoms pulmonale Asbestose oder die Exposition über 25 Jahre (sog. Faserjahre) ohne Brückensymptom.

4.7 Einfluss der Art des chirurgischen Vorgehens

In den letzten Jahren hat der CO₂-Laser bei der operativen Therapie der Mundhöhlen-, Oro-, Hypopharynx- und Larynxkarzinome zunehmend an Bedeutung gewonnen. Laut Steiner und Ambrosch (1997) sind der Laserchirurgie operationstechnisch keine Grenzen gesetzt. Die Grenzen werden allein durch die Nicht-Einstellbarkeit des vom Tumor befallenen Organbereichs mit nicht ausreichend groß dimensioniertem Laryngoskop und postoperativ zu erwartenden Schluckstörungen vorgegeben. Die Laserchirurgie bietet bei gegebener Einstellbarkeit des Tumors viele Vorteile gegenüber der konventionellen Tumorchirurgie. Der CO₂-Laser gestattet transorales Vorgehen mit Schonung gesunden funktionell wichtigen Gewebes (Nerven, Gefäße, Muskulatur, Knorpel) mit maximal möglichem Organ- und Funktionserhalt. Das chirurgische Vorgehen mit dem CO₂-Laser ist ein konzeptionell anderes, bei dem der Operateur auch durch den Tumor schneidet. Dadurch kann eine Übersicht über die Tiefeninfiltration des Tumors und seine Beziehung zu umgebenden Strukturen gewonnen werden. Mit dem CO₂-Laser werden die Lymphgefäße im Schnittbereich verschlossen; die Dichte des sich bildenden Lymphgefäßnetzes bleibt im Wundheilungsverlauf über mindestens 63 Tage vermindert (Werner, 1995). Im Gegensatz dazu ragen nach einem Skalpellschnitt die Lymphgefäße offen in das Wundbett, es kann zum Abschwemmen von Tumorzellen kommen (Werner, 1995). Das relativ blutarmer Vorgehen unter mikroskopischer Kontrolle gestattet eine präzise und sichere Tumorresektion mit weniger Blutverlust für den Patienten auch bei ausgedehnteren Eingriffen. Defektdeckung und rekonstruktive Maßnahmen sind in der Regel nicht notwendig, sodass die Voraussetzungen für die Rezidivfrüherkennung günstiger sind. Bei der Laserchirurgie bleiben alle Therapieoptionen offen und intra operationem ist jederzeit eine Umstellung auf ein Vorgehen von außen bei gegebener Indikation möglich. Eine Integration in alle therapeutischen Konzepte ist möglich und eine adjuvante Radiotherapie kann schon 2 Wochen postoperativ angeschlossen werden. Kürzere Hospitalisation, Kostenersparnis und weniger Schmerzen mit höherer Lebensqualität für den Patienten sind weitere Vorteile der Laserchirurgie gegenüber der konventionellen Chirurgie. Die Voraussetzung für die Laserchirurgie ist viel Erfahrung des Operateurs auch in der konventionellen Tumorchirurgie und rekonstruktiven Verfahren. Ein Risiko der Laserchirurgie besteht in einer postoperativ persistierenden Schluckstörung und eventuellen Aspiration des Patienten (Steiner und Ambrosch, 1997). Trotz aller Vorteile der Laserchirurgie hat die konventionelle Chirurgie nach wie vor ihren Stellenwert. Die Sicherheit und Kontrollierbarkeit der Laserchirurgie und die Rezidivhäufigkeit nach Laserchirurgie werden in der Literatur kontrovers diskutiert

(Eckel, 1992; Bootz et al., 1997). Aus diesem Grund sollte in dieser Arbeit das Rezidivverhalten nach konventioneller und Laserchirurgie verglichen werden.

4.8 Bedeutung der bildgebenden Diagnostik bei der Tumoreinschätzung

Bildgebende Verfahren spielen bei der Diagnosestellung und Therapieplanung eine große Rolle. Für die Einschätzung der Prognose ist die Kenntnis der Ausdehnung des Primärtumors in benachbarte Strukturen und des Ausmaßes der lymphogenen Infiltration von Bedeutung. In der Literatur werden verschiedene bildgebende Verfahren in ihrer Sensitivität und Spezifität unterschiedlich bewertet. Ein bewährtes Verfahren in der klinischen Routine stellt die B-mode-Sonographie (US) dar. Sie bietet eine schnelle und preisgünstige Möglichkeit zur Beurteilung der oberflächlichen Lymphknoten (Kau et al., 1994). Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind sehr aufwendige und kostenintensive Verfahren, sodass sie in der Regel nur unter speziellen Fragestellungen durchgeführt werden. Bruneton et al. (1984) unterstreichen die deutlich höhere Sensitivität der B-mode-Sonographie gegenüber der Palpation bei der präoperativen Lymphknotenmetastasendiagnostik. Auch Heppt et al. (1989) fanden für die Sonographie eine deutlich höhere Sensitivität als bei der Palpation (87 % und 72 %). Die Spezifität war bei Sonographie und Palpation mit 84 % gleich. Eine wichtige Rolle kommt der B-mode-Sonographie auch bei der Tumornachsorge und da besonders der Verlaufskontrolle von nicht mit einer Neck dissection oder Radiotherapie der Lymphabflüsse therapierten Patienten zu (Bruneton et al., 1984; Plewka und Schmoller, 1985; Schroeder et al., 1985).

4.9 Epidemiologie und Inzidenz

Laut Sankaranayanan et al. (1998) machten 1990 Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich in den Entwicklungsländern bei den Männern 12 % und bei den Frauen 7 % der bösartigen Neubildungen aus. In den Industriestaaten waren 7 % der Malignome bei den Männern und 2 % der Malignome bei den Frauen Kopf-Hals-Karzinome. Durchschnittlich betrug die Inzidenz altersstandardisiert bei den Männern in Frankreich, Hong Kong, Indien, Zentral- und Osteuropa, Spanien, Brasilien und schwarzen Amerikanern 30/100000. Die Frauen in Indien, Hong Kong und auf den Philippinen hatten eine hohe Inzidenz von >10/100000. Die Inzidenz variiert stark in Abhängigkeit von der geografischen Region der Untersuchung. Eine Ursache sehen die Autoren im unterschiedlichen Wissen der

Bevölkerung über die Wirkung der Risikofaktoren Alkohol- und Tabakkonsum. Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenz- und Mortalitätsrate der Kopf-Hals-Karzinome im Saarländischen Krebsregister von 1976 bis 1990, so ist ein kontinuierlicher Anstieg beider Größen über diesen Zeitraum festzustellen. Laut Jöckel (1996) machten Kopf-Hals-Karzinome 1992 7,1 % aller bösartigen Neubildungen beim Mann aus und waren damit eine der 5 häufigsten Tumorlokalisationen. 1992 machten diese Tumoren bei den Männern 5 % und bei den Frauen 1% der Mortalität an bösartigen Tumoren im Saarland aus.

Jöckel (1996) beobachtete innerhalb Europas eine regional unterschiedliche Inzidenz mit einem Nord-Süd-Gefälle. In den südlichen Ländern, wie Italien, Spanien und Südfrankreich ließ sich ein tendenziell höherer Anteil an Kopf-Hals-Karzinomen finden.

5 Ziele der Arbeit

Es sollen die Therapieergebnisse bei allen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes der Jenaer Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde analysiert werden. Dabei werden die in der klinischen Routine erfassten Parameter verwandt.

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollen die erhobenen Daten einer routinemäßigen Bildgebung ausgewertet und mit dem Ergebnis der postoperativen pathohistologischen Untersuchung korreliert werden.

- Aufgabenstellung:
1. Analyse des postoperativen Krankheitsverlaufs
 2. Vergleich der Rate an Lokal- und Regionalrezidiven nach transoraler funktionserhaltender Laserchirurgie und nach "konventioneller" Tumorchirurgie
 3. Wertung der klinischen und sonographischen Diagnostik bei der Einschätzung der Tumorausdehnung

6 Material und Methode

6.1 Patientenkollektiv

Über den Zeitraum vom 01.09.1995 bis zum 01.03.1999 (3 ½ Jahre) wurden 111 Patienten retrospektiv erfasst. Die Studie umfasste ausschließlich Patienten, die mit einem kurativen Ansatz operativ therapiert werden konnten.

Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie war das Datum der Tumoroperation. Die Klassifikation der Tumoren erfolgte nach den UICC-Kriterien in der Revision von 1997 (Hermanek et al., 1997).

- Einschlusskriterien:
1. Plattenepithelkarzinome der Lokalisationen
 - Mundhöhle
 - Oropharynx
 - Hypopharynx
 - Larynx
 2. Operabilität/Resektabilität von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen unter kurativer Zielstellung
 3. Operationsfähigkeit und –willigkeit des Patienten
 4. Einverständniserklärung des Patienten

- Ausschlusskriterien:
1. Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
 2. simultaner Zweittumor
 3. fehlendes Einverständnis des Patienten zur Therapie

Alle Patienten wurden bei ihrer Aufnahme in die Klinik gründlich klinisch untersucht. Dabei wurden die zervikalen Lymphabflusswege palpiert, die Tumorausdehnung endoskopisch bestimmt, die klinische TNM-Klassifikation festgelegt und eine sonographische Diagnostik der Lymphabflusswege vorgenommen.

Die Indikation zu den einzelnen operativen Verfahren wurde in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors, der lokalen Tumorausdehnung, dem Allgemeinzustand und der Compliance des Patienten gestellt. Resultierten aus der transzervikalen Operation (Pharyngotomie) im Bereich der Pharynxwand oder des weichen Gaumens bzw. Zungengrundes größere Defekte, erfolgte eine Rekonstruktion mit einem myokutanen

Musculus-pectoralis-major-Lappen oder einem mikrovascular reanastomosierten Radialislappen. Der mikrovascular reanastomosierte Radialislappen wurde auch zur Rekonstruktion des weichen Gaumens nach laserchirurgischer Resektion eingesetzt, wenn sich der Defekt größer als ein Drittel des weichen Gaumens darstellte, sodass postoperativ erhebliche funktionelle Defekte zu erwarten waren.

Parallel zur Operation des Primärtumors wurden die zervikalen Lymphabflüsse saniert. Bei 94 Patienten wurde eine funktionelle, modifizierte radikale bzw. radikale Neck dissection durchgeführt. 17 Patienten wurden ohne Neck dissection therapiert. Alle Neck dissection-Präparate wurden pathohistologisch aufgearbeitet und dienten zur Festlegung der pN-Klassifikation. In der Regel eine funktionelle Neck dissection durchgeführt. Bei allen Mundhöhlen-, Pharynx- und supraglottischen Karzinomen wurde diese auf der Tumorseite durchgeführt. Wenn ein Tumor größer als mit T1 klassifiziert wurde oder die Mittellinie überschritten war, erfolgte eine beidseitige Neck dissection. Eine Ausnahme bildeten die glottischen Larynxkarzinome, bei denen die Indikation zur tumorseitigen Neck dissection ab T2 gestellt und die doppelseitige Neck dissection bei allen Tumoren mit beidseitigem Befall durchgeführt wurde. Lag eine Fixation der Metastase an die Vena jugularis interna, Nervus accessorius oder Musculus sternocleidomastoideus vor, wurde die Neck dissection zur radikalen oder modifizierten radikalen Neck dissection erweitert. Infiltrationen von darüber hinausgehenden Strukturen (Glandula submandibularis, Musculus digastricus, Nervus hypoglossus oder Arteria carotis externa) ergaben im Einzelfall die Indikation zur Mitresektion dieser Strukturen im Sinne der erweiterten radikalen Neck dissection.

Die Tumoroperationen wurden von 3 erfahrenen Operateuren ausgeführt; wobei 80 % auf einen und je 10 % auf die beiden anderen Operateure entfielen.

Da alle Patienten unter kurativer Zielsetzung operiert wurden, war das Ziel eine R0-Resektion. Deshalb erfolgte bei allen Tumoroperationen die Kontrolle der Tumorfreiheit durch pathohistologische Schnellschnitte intra operationem.

Der pathohistologische Befund der Neck dissection-Präparate wurde bei der Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit von Palpation und Sonographie zum Vergleich benutzt. Einerseits wurde die Übereinstimmung der Zahl der als Metastasen bestimmten Lymphknoten aus Palpation und Neck dissection-Präparat und andererseits Sonographie und Neck dissection-Präparat untersucht. Die Diagnose Lymphknotenmetastase oder Metastasenfreiheit bildete die Grundlage bei der Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit für Palpation und Sonographie.

Eine postoperative Strahlentherapie wurde allen Patienten mit einem Mundhöhlen-, Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom >T2 angeraten. Bei Larynxkarzinomen wurde den Patienten eine Bestrahlung bei allen T4-Tumoren der Glottis, T3- und T4-Tumoren der supraglottischen Region oder subglottischer Ausdehnung empfohlen.

Die Indikation zur Radiatio wurde bei allen Patienten mit einer R1-Resektion gestellt, die eine Nachresektion ablehnten.

Bei einem Nachweis von Lymphknotenmetastasen durch eine pathohistologische Untersuchung des Neck dissection-Präparates, wurde dem Patienten eine Nachbestrahlung der Lymphabflüsse angeraten.

Als Grundlage wurden die Therapieempfehlungen in den onkologischen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Halschirurgie (Bootz, 1999) bereits in der Phase ihrer Erarbeitung genutzt.

Die in die Primärtumorregion applizierte Dosis betrug 60-66 Gy. Die zervikalen Lymphabflüsse wurden mit 46-52 Gy von der Schädelbasis bis in die Supraclavikulargrube bestrahlt. Die Applikation der Strahlentherapie erfolgte in einer konventionellen Fraktionierung von täglich 2 Gy an 5 Wochentagen mit einer zweitägigen Wochenendpause.

Am 28.08.2001 endete das Nachbeobachtungsintervall. Alle lebenden Patienten wurden mindestens 30 Monate nach dem Operationsdatum durch einen erfahrenen Behandler in der Tumordispensiarsprechstunde nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsintervalle betrugen im 1. Jahr 4 Wochen, im 2. Jahr 8 Wochen, im 3. Jahr 3 Monate und danach bis zum Abschluss des 5. Jahres 6 Monate. Ab dem 5. Jahr kontrollierten wir die Patienten in jährlichen Abständen nach. Jede Vorstellung zur Nachbeobachtung beinhaltete eine gründliche klinische Untersuchung und Sonographie der Halsweichteile. Wenn bei einer Spiegeluntersuchung keine ausreichende Übersicht erreicht werden konnte oder suspekte Schleimhautbefunde vorlagen, wurde in der gleichen Sitzung eine Endoskopie in Oberflächenanästhesie durchgeführt. Mindestens einmal jährlich wurden Röntgen-Thorx-Aufnahmen in 2 Ebenen veranlasst. Bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv außerhalb der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes oder an der Schädelbasis (Foramen jugulare) wurde eine weiterführende bildgebende Diagnostik (CT, MRT) betrieben.

In einer Access-Datenbank wurden erfasst:

1. patientenbezogene Daten
(Alter, Geschlecht, Anamnese, d. h., Vorbehandlungen, andere Tumoren, Familienanamnese)
2. die Einnahme von Noxen aus den anamnestischen Angaben
(präoperativer Alkohol- und Nikotinkonsum)
3. Daten der klinischen Aufnahmeuntersuchung
4. Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik
(Sonographie)
5. Daten der Tumoroperation
(Operationsdatum, Operationsart, intraoperativer Befund, histologische Untersuchungsergebnisse des Tumorpräparates und der Lymphabflüsse)
6. adjuvante Therapien
(Radiatio, Chemotherapie)
7. der weitere Verlauf der Erkrankung
(lokale und regionale Rezidive, Fernmetastasen, Zweittumoren, Überlebensstatus und Todesursache)

Mit der Methode nach Kaplan-Meier wurden die Sterberaten von Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen und pathohistologischen Faktoren berechnet. Um statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich der Überlebenskurven von 2 oder mehr Patientengruppen nachzuweisen, wurde der Log-Rank-Test verwandt.

Der Likelihood-Quotient wurde bei der Untersuchung von statistisch nachweisbaren Zusammenhängen zwischen verschiedenen Faktoren verwandt.

Ergebnisse galten dann als statistisch signifikant zum Niveau α , wenn die (tatsächliche) Fehlerwahrscheinlichkeit $p \leq \alpha$ war. Das Signifikanzniveau wurde für $\alpha \geq 0,05$ als nicht signifikant, für $\alpha \leq 0,05$ als signifikant, für $\alpha \leq 0,01$ als sehr signifikant und $\alpha \leq 0,001$ als hoch signifikant definiert.

Die statistische Auswertung erfolgte, nachdem die Daten in eine SPSS-Datenbank konvertiert wurden, mit dem Programm SPSS 10.5 (SPSS GmbH).

7 Ergebnisse

7.1 Patientenkollektiv

7.1.1 Klinische Daten

Das Gesamtkollektiv umfasste 111 Patienten. Dabei handelte es sich um 102 Männer mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (\pm 10 Jahre) und 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren (\pm 11 Jahre). Weil es sich bei den Frauen um ein sehr kleines Kollektiv handelte, welches sich in seinem prognostischen Verhalten und klinischen Verlauf nicht vom Gesamtkollektiv unterschied, wurden die folgenden Untersuchungen unabhängig vom Geschlecht für alle Patienten durchgeführt, um ein größeres Kollektiv betrachten zu können.

Im Patientenkollektiv befanden sich 18 Patienten mit einem Tumor der Mundhöhle, 40 mit einem Oropharynx tumor, 14 mit einem Hypopharynx tumor und 39 mit einem Larynx tumor. Die genauen Lokalisationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die häufigste Tumorlokalisation stellte der Oropharynx und hier speziell die Tonsillenregion, gefolgt vom Larynx mit der Glottisregion und dem Hypopharynx dar. Die Rachenhinterwand war die Lokalisation mit dem geringsten Tumorkommen.

Tabelle 1 Verteilung der Tumoren nach der Lokalisation

		Anzahl	Prozent
Mundhöhle		18	16
	Mundboden	9	8
	Zunge	9	8
Oropharynx		40	36
	Tonsille	28	25
	Zungengrund	7	6
	Rachenhinterwand	1	1
	Weicher Gaumen	4	4
Hypopharynx		14	13
Larynx		39	35
	Supraglottis	12	11
	Glottis	18	16
	Panlaryngeal	9	8
Gesamt		111	100

Die meisten pT1-Tumoren wurden im Larynx diagnostiziert, während im Hypopharynx und Oropharynx jeweils nur ein pT1-Tumor gefunden wurde. Der größte Teil der pT3- und pT4-Tumoren befand sich im Oropharynxbereich (Tabelle 2). Statistische Signifikanz lag nicht vor ($p=0,143$). Die Einteilung der Tumoren in die T-Klassifikation erfolgte ausschließlich nach der postoperativen pT-Klassifikation.

Tabelle 2 Verteilung der Tumoren nach der Tumorlokalisation und dem pT-Status

pT-Status Lokalisation	pT1	pT2	pT3	pT4	Gesamt
Mundhöhle	3	6	3	6	18
Oropharynx	1	12	14	13	40
Hypopharynx	1	6	5	2	14
Larynx	9	10	8	12	39
Gesamt	14	34	30	33	111

Die Einteilung des Lymphknotenstatus erfolgte nach dem Befund der B-Mode-Sonographie und dem postoperativen Befund nach Neck dissection.

Eine Lymphknotenmetastasierung konnte bei 56 Patienten (50 %) nachgewiesen werden, während 55 Patienten (50 %) keine Lymphknotenmetastasen zeigten.

Unter den 55 Patienten mit einem N0-Hals handelte es sich bei 38 Patienten um pN0 als Resultat einer durchgeführten Neck dissection; 17 Patienten (2 Mundhöhlenkarzinome, 2 Oropharynxkarzinome, 1 Hypopharynxkarzinom, 12 Larynxkarzinome) wurden ohne Neck dissection anhand der klinischen und bildgebenden Untersuchungen (B-Mode-Sonographie der Halsweichteile) mit N0 zusammengefasst. Von 51 Patienten, die palpatorisch als N0 eingestuft wurden, bestätigte sich in 31 Fällen nach Untersuchung der Neck dissection-Präparate der Befund; in 20 Fällen lag jedoch eine Lymphknotenmetastasierung vor. Bei 28 von 42 sonographisch als N0 klassifizierten Patienten lag ein pathohistologisch gesicherter pN0-Status vor; in 14 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Bei allen Patienten mit einem N+-Hals resultierte die Klassifikation aus dem Ergebnis der Neck dissection, d. h., es handelt sich um die pN-Klassifikation. In dieser Gruppe waren die Lymphknotenmetastasen, die als pN2 (43 Fälle) klassifiziert wurden, am häufigsten vertreten. Seltener war die Zuordnung von Lymphknotenmetastasen zu pN1 (9 Fälle); pN3 wurde nur in 4 Fällen gefunden.

In Tabelle 3 ist die Verteilung der Tumoren entsprechend der TNM-Klassifikation dargestellt.

Tabelle 3 Verteilung der Tumoren nach den pT- und pN-Status

pN-Status	N0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
pT-Status					
pT1	12	0	1	1	14
pT2	17	3	12	2	34
pT3	14	0	16	0	30
pT4	12	6	14	1	33
Gesamt	55	9	43	4	111

Die Tabellen 4-7 zeigen die Verteilung der pT- und pN- Status in den einzelnen Tumorlokalisationen.

Eine lymphogene Metastasierung lag bei 50 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom vor.

Tabelle 4 Verteilung der pT- und pN-Staten bei den Mundhöhlenkarzinomen

pN-Status pT-Status	N0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
pT1	3	0	0	0	3
pT2	4	1	1	0	6
pT3	1	0	2	0	3
pT4	1	2	3	0	6
Gesamt	9	3	6	0	18

Innerhalb des Kollektives der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom waren 30 % metastasenfrei; in 70 % lag ein Lymphknotenbefall vor.

Tabelle 5 Verteilung der pT- und pN-Staten bei den Oropharynxkarzinomen

pN-Status pT-Status	N0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
pT1	0	0	0	1	1
pT2	4	0	7	1	12
pT3	5	0	9	0	14
pT4	3	2	7	1	13
Gesamt	12	2	23	3	40

Die Lymphabflusswege der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom wiesen in 71 % der Fälle Metastasen auf.

Tabelle 6 Verteilung der pT- und pN-Statens bei den Hypopharynxkarzinomen

pN-Status pT-Status	N0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
pT1	0	0	1	0	1
pT2	1	1	3	1	6
pT3	2	0	3	0	5
pT4	1	1	0	0	2
Gesamt	4	2	7	1	14

Eine lymphogene Metastasierung der Patienten mit einem Larynxkarzinom lag in 23 % der Fälle vor.

Tabelle 7 Verteilung der pT- und pN-Statens bei den Larynxkarzinomen

pN-Status pT-Status	N0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
pT1	9	0	0	0	9
pT2	8	1	1	0	10
pT3	6	0	2	0	8
pT4	7	1	4	0	12
Gesamt	30	2	7	0	39

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie waren alle Patienten entsprechend den Einschlusskriterien frei von Fernmetastasen (M0) und synchronen Zweitumoren.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 12 Patienten im Tumorstadium I, 17 im Tumorstadium II, 17 im Tumorstadium III und 65 in Tumorstadium IV zusammen. In allen vier Tumorlokalisationen erwies sich das Tumorstadium IV als das Häufigste (Tabelle 8).

Tabelle 8 Verteilung der Tumoren nach der Lokalisation und dem Tumorstadium

Stadium Lokalisation	I	II	III	IV	Gesamt
Mundhöhle	3	4	2	9	18
Oropharynx	0	4	5	31	40
Hypopharynx	0	1	3	10	14
Larynx	9	8	7	15	39
Gesamt	12	17	17	65	111

7.1.2 Pathohistologische Daten

Die pathohistologische Untersuchung ergab in allen Fällen die Diagnose Plattenepithelkarzinom. Es lag 15-mal hochgradige, 59-mal mittelgradige, 34-mal geringgradige Differenzierung und 3-mal undifferenziertes Plattenepithelkarzinom vor. Die Verteilung des entsprechenden Grading im Bezug zum Lymphknotenstatus ist in Tabelle 9 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und der Metastasierung in die regionären Lymphknoten nachgewiesen werden ($p=0,826$).

Tabelle 9 Zusammenhang von Grading des Primärtumors und Lymphknotenstatus

pN-Status Grading	N0	pN1	pN2	pN3	Gesamt
G1	5	1	4	0	10
G2	29	5	20	1	55
G3/G4	21	3	19	3	46
Gesamt	55	9	43	4	111

Durch den Pathologen konnte in einem Fall eine perineurale Karzinose und 2-mal eine direkte Gefäßinvasion durch den Primärtumor gesichert werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde auf eine weitere statistische Untersuchung dieser Faktoren verzichtet.

Bei 10 Patienten wurde eine extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen (ECS) mittels histologischer Untersuchung festgestellt. Dabei handelte es sich um 1 mit pN1, 8 mit pN2 und 1 mit pN3 klassifizierte Lymphknotenmetastase (Tabelle 10). Es bestand ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen größer werdendem N-Status und dem Auftreten von ECS ($p=0,002$).

Tabelle 10 ECS in Abhängigkeit vom pN-Status

ECS	nein	ja	Gesamt
pN-Status			
N0	17	0	17
pN1	8	1	9
pN2	35	8	43
pN3	3	1	4
Gesamt	63	10	73

Zwischen dem Auftreten von ECS und dem histologischen Differenzierungsgrad bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,815$) (Tabelle 11).

Tabelle 11 Zusammenhang von Grading des Primärtumors und ECS

ECS	nein	ja	Gesamt
Grading			
G1	9	1	10
G2	51	4	55
G3/G4	41	5	46
Gesamt	101	10	111

Die Verteilung von ECS zeigte eine Korrelation mit der Primärtumorgröße. Bei T1 zeigten 7 % der Patienten, bei T2 6 %, bei T3 10 % und bei T4 12 % ECS. In der statistischen Auswertung erwiesen sich diese Ergebnisse als nicht signifikant ($p=0,823$).

Bei jedem Patienten wurde unter kurativer Zielsetzung eine vollständige Tumoresektion (R0) angestrebt. Dies gelang in 102 Fällen. Bei 9 Patienten war die Erstbefundung der Schnellschnitte negativ, die Nachbefundung der Schnellschnitte in der Paraffineinbettung ergab jedoch Resttumoranteile der Resektionsgrenze (R1).

Bei 2 Patienten wurde eine Nachresektion angeschlossen, sodass dann auch hier eine R0-Resektion vorlag.

Damit war der Resektionsstatus bei 7 Patienten mit R1 definiert.

- Bei einem Patienten mit R1-Resektion handelte es sich um ein Larynxkarzinom. Eine laserchirurgische Nachresektion war nicht möglich, da es sich um Resttumorgewebe in der subglottischen Region handelte. Eine Laryngektomie lehnte der Patient zugunsten einer Nachbestrahlung ab.
- Bei den 3 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom zeigte sich in den Randschnitten eine ausgedehnte lymphangische Karzinose. Eine Pharynxteilresektion von außen bzw. Laryngektomie lehnten alle 3 Patienten ab. Die Primärtumorregion und die Lymphabflüsse wurden nachbestrahlt.
- Im Fall eines Patienten mit einem Tonsillenkarzinom war die Pterygoidmuskulatur infiltriert, sodass die Nachresektion bis an die Schädelbasis herangereicht hätte und große funktionelle Defizite zu erwarten waren, was der Patient ablehnte. Es erfolgte eine Nachbestrahlung der Primärtumorregion und Lymphabflüsse.
- Bei den 2 Patienten mit einem ausgedehnten Zungengrundtumor war die Nachresektion mit einem hohen Risiko für das postoperative Schluckvermögen verbunden. In Anbetracht dieser Tatsache lehnten die Patienten einen zweiten operativen Eingriff ab. Es erfolgte eine Nachbestrahlung der Primärtumor- und Lymphabflussregion.

Von diesen Patienten waren zum Zeitpunkt des Betrachtungsendes 4 tumorfrei am Leben, 2 am Tumor und 1 tumorunabhängig verstorben.

7.1.3 Verlaufsdaten

In Tabelle 12 ist der Krankheitsverlauf der Patienten mit einer R1-Resektion dargestellt, die einen zweiten Eingriff ablehnten und nachbestrahlt wurden.

Tabelle 12 Krankheitsverlauf der Patienten mit R1-Resektion

R1	Lokalisation	Verlauf
Patient 1	Glottis rechts (T2N0M0)	32 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben
Patient 2	Hypopharynx rechts (T2N2M0)	49 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben
Patient 3	linke Tonsille (T4N0M0)	51 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben
Patient 4	Hypopharynx links (T3N2M0)	40 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben
Patient 5	Hypopharynx links (T3N0M0)	nach 15 Monaten am Tumor verstorben
Patient 6	Zungengrund rechts (T4N2M0)	1 Monat nach Therapieabschluss Fernmetastasen in Lunge und Leber, nach 2 Monaten verstorben
Patient 7	Zungengrund links (T3N2M0)	41 Monate nach Therapieabschluss tumorunabhängig (Herzinfarkt) verstorben

18 Patienten entwickelten im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung ein und 2 Patienten zwei Lokalrezidive. Diese wurden durchschnittlich 8,8 Monate (SA=6,7) nach Therapieabschluss diagnostiziert. Bei zwei Patienten wurden nach 10 und 25 bzw. 6 und 14 Monaten je 2 Lokalrezidive beobachtet (Abbildung 1). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,5706$).

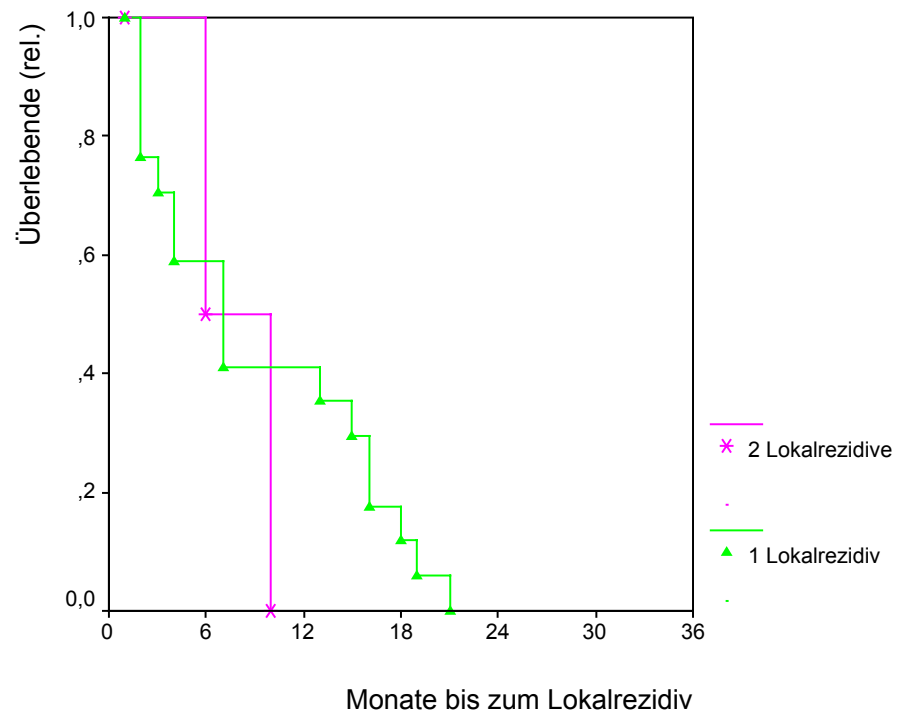


Abbildung 1

Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven

In Tabelle 13 ist die Verteilung der Lokalrezidive in Bezug zum pT-Status des Primärtumors dargestellt. Die meisten Lokalrezidive traten bei pT4- und pT2-Tumoren auf. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,37$).

Tabelle 13 pT-Status/Auftreten von Lokalrezidiven

Lokalrezidive pT-Status	keine	ein	zwei	Gesamt
pT1	11	3	0	14
pT2	29	5	0	34
pT3	27	2	1	30
pT4	24	8	1	33
Gesamt	91	18	2	111

Der Lymphknotenstatus und ECS hatten keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs. 55 % der Patienten mit N0, 10 % der Patienten mit pN1 und 35 % der Patienten mit pN2 bildeten im weiteren Krankheitsverlauf Lokalrezidive. Patienten mit pN3 blieben ohne Lokalrezidiv (hier war die Fallzahl sehr gering).

28 % der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom und 14 % der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom mussten wegen eines Lokalrezidivs behandelt werden. Patienten mit einem Oropharynxkarzinom entwickelten in 18 % Lokalrezidive, davon in 15 % 1 und in 3 % 2 Lokalrezidive. Patienten mit Larynxkarzinomen zeigten in 15 % Lokalrezidive, davon in 13 % 1 und in 3 % 2 Lokalrezidive (Tabelle 14). Die Unterschiede der Lokalrezidivraten zwischen den verschiedenen Primärtumorlokalisationen waren statistisch nicht signifikant ($p=0,78$).

Tabelle 14 Verteilung der Lokalrezidive nach der Lokalisation des Primärtumors

Lokalrezidive Tumorlokalisation	keine	ein	zwei	Gesamt
Mundhöhle	13	5	0	18
Oropharynx	33	6	1	40
Hypopharynx	12	2	0	14
Larynx	33	5	1	39
Gesamt	91	18	2	111

In Abhängigkeit von der Bestrahlung der ehemaligen Primärtumorregion ergaben sich unterschiedliche Lokalrezidivraten. Bei 9 (27 %) von 33 im ehemaligen Primärtumorgebiet nicht bestrahlten und 11 (14 %) von 78 bestrahlten Patienten traten im weiteren Verlauf ein oder mehrere Lokalrezidive auf. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant (Likelihood-Quotient). Vier der Patienten ohne Bestrahlung des ehemaligen Primärtumorgebietes mit einem Lokalrezidiv waren schon vor Auftreten des Tumors in diesem Gebiet bestrahlt worden, sodass eine postoperative Bestrahlung mit kurativer Dosis nicht möglich war. Die Verteilung der Lokalrezidive zum histologischen Differenzierungsgrad ist in Tabelle 15 dargestellt. Patienten mit dem histologischen Differenzierungsgrad G1 entwickelten in 25% der Fälle ein Lokalrezidiv; G2 und G3 waren jeweils in 22% mit Lokalrezidiven assoziiert. Es lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,972$).

Tabelle 15 Verteilung der Lokalrezidive in Beziehung zum Grading

Lokalrezidive Grading	keine	ein	zwei	Gesamt
G1	8	2	0	10
G2	45	9	1	55
G3	36	7	1	44
G4	2	0	0	2
Gesamt	91	18	2	111

Lokalrezidive traten bei 20 von 104 Patienten mit einer R0-Resektion auf. Keiner der 7 R1-resezierten Patienten entwickelte ein lokales Rezidiv. Bei den Patienten mit zwei Lokalrezidiven lagen ebenfalls pathohistologisch kontrollierte R0-Resektionen vor. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0,09$). Zum Zeitpunkt des Studienendes waren von den 20 Patienten mit Lokalrezidiv zwei (nach 50 und 64 Monaten) am Leben, ein Patient nach 4 Monaten tumorunabhängig und 17 am Tumor verstorben.

Im zervikalen Lymphabflussgebiet wurde bei 17 Patienten ein oder mehrere Regionalrezidive beobachtet (Abbildung 2). Bei 5 der 17 Patienten kam es zu wiederholtem Auftreten von Rezidiven; in 4 Fällen wurden 2 Rezidive und in einem Fall 4 Rezidive des Lymphabflussgebietes beobachtet.

Die Regionalrezidive traten durchschnittlich 10,6 Monaten (SA= 8,8) nach Therapieabschluss erstmals auf.

Patienten mit mehreren Regionalrezidiven überlebten deutlich kürzer als Patienten mit nur einem Regionalrezidiv. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,0176$).

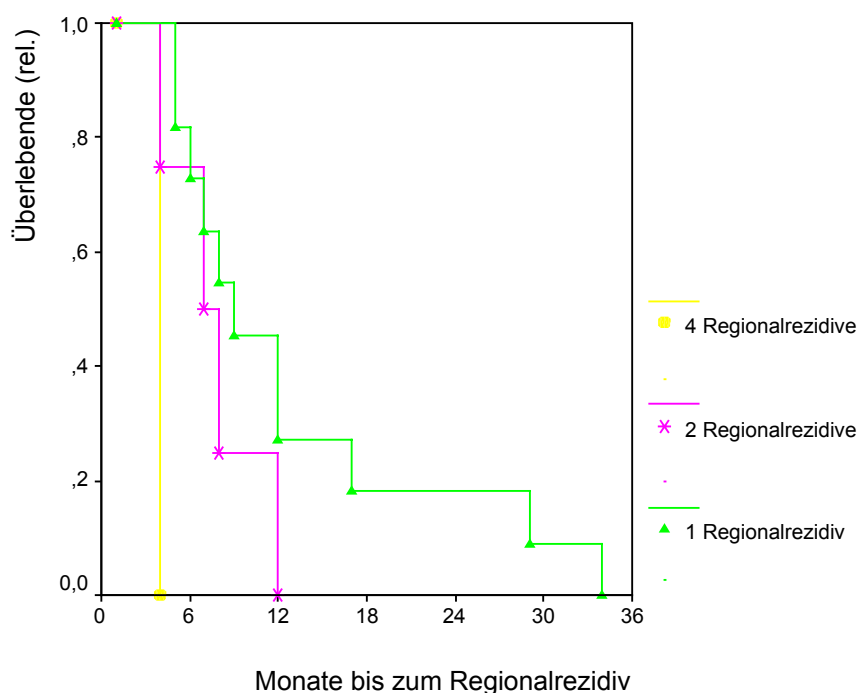


Abbildung 2 Zeit bis zum Auftreten von Regionalrezidiven

Die Regionalrezidive verteilten sich auf alle Primärtumorlokalisationen relativ homogen (Tabelle 16). Bei den Mundhöhlen-, Oropharynx- und Larynxkarzinomen traten jedoch tendenziell mehr Regionalrezidive auf als bei Hypopharynxkarzinomen, ohne dass eine statistische Signifikanz ($p=0,713$) vorlag.

Tabelle 16 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Regionalrezidive Lokalisation	0	1	2	4	Gesamt
Mundhöhle	15	1	1	1	18
Oropharynx	33	5	2	0	40
Hypopharynx	13	1	0	0	14
Larynx	33	5	1	0	39
Gesamt	94	12	4	1	111

Regionalrezidive traten gehäuft bei Tumoren mit dem histologischen Differenzierungsgrad G2 und G3 (25% und 13%) auf (Tabelle 17). In einem Fall wurde bei einem G1-Tumor ein Regionalrezidiv nachgewiesen, ohne dass sich die Unterschiede als statistisch signifikant ($p=0,533$) erwiesen.

Tabelle 17 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom Grading des Primärtumors

Regionalrezidive Grading	0	1	2	4	Gesamt
G1	9	1	0	0	10
G2	44	8	3	0	55
G3	39	3	1	1	44
G4	2	0	0	0	2
Gesamt	94	12	4	1	111

In Abhängigkeit vom pN-Status ergab sich die in Tabelle 18 dargestellte Verteilung der Regionalrezidive. Die Regionalrezidivrate war bei Patienten mit pN3 (25 %) am höchsten, gefolgt von Patienten mit einem pN1-Status mit 22 %. Selten traten Regionalrezidive bei einem pN2-Status auf (12 %). Es lag keine statistische Signifikanz ($p=0,845$) vor.

Tabelle 18 Verteilung der Regionalrezidive in Abhängigkeit vom pN-Status

Regionalrezidive pN-Status	0	1	2	4	Gesamt
N0	46	7	1	1	55
pN1	7	1	1	0	9
pN2	38	3	2	0	43
pN3	3	1	0	0	4
Gesamt	94	12	4	1	111

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ECS und dem Auftreten von Regionalrezidiven gefunden werden ($p=0,642$) (Tabelle 19).

Tabelle 19 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom ECS

Regionalrezidive ECS	0	1	2	4	Gesamt
nein	86	10	4	1	101
ja	8	2	0	0	10
Gesamt	94	12	4	1	111

Bei 35 Patienten erfolgte keine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete, 9 (26 %) von ihnen entwickelten ein regionales Rezidiv. Von den 76 mit 46-60 Gy bestrahlten Patienten mussten 8 (11 %) wegen eines regionalen Rezidivs behandelt werden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,052$).

Von den 94 Patienten mit Neck dissection erlitten 14 (15 %) ein oder mehrere Regionalrezidive. Dagegen entwickelten von den 17 Patienten ohne Neck dissection 3 (18 %) ein regionales Rezidiv. Die gefundenen Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,488$).

Von den 17 Patienten mit einem oder mehreren Regionalrezidiven waren bei Betrachtungsende 5 Patienten, darunter einer mit 2 Regionalrezidiven sowie einer mit 1 Lokalrezidiv und 2 Regionalrezidiven, nach 64, 65, 65, 67 und 70 Monaten tumorfrei am Leben, 11 an einer erneuten Tumorprogression und 1 tumorunabhängig verstorben.

In Tabelle 20 ist der Zusammenhang zwischen Lokal- und Regionalrezidiven dargestellt. Es lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,492$).

Bei 5 Patienten traten gleichzeitig ein Lokalrezidiv und ein oder mehrere Regionalrezidive auf. Von diesen 5 Patienten waren am Studienende 2 am Leben, 2 waren am Tumor und 1 tumorunabhängig verstorben.

Tabelle 20 Verteilung der Lokal- und Regionalrezidive

Regionalrezidive Lokalrezidive	0	1	2	4	Gesamt
0	79	9	3	0	91
1	13	3	1	1	18
2	2	0	0	0	2
Gesamt	94	12	4	1	111

Bei 7 Patienten (6 % aller Patienten) wurden nach durchschnittlich 13,6 Monaten (SA=14,6) Fernmetastasen diagnostiziert.

Patienten mit einem pT1-Status entwickelten keine Fernmetastasen. Bei den pT2- bis pT4-Tumoren waren Fernmetastasen mit ähnlichen Inzidenzen nachweisbar. Alle Patienten mit Fernmetastasen waren postoperativ mit pN2 klassifiziert worden.

Fernmetastasen traten nur bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen auf; es bestand ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Faktoren ($p=0,003$). Wie Tabelle 21 zeigt, entwickelten die Patienten mit ECS häufiger Fernmetastasen als die Patienten ohne ECS. Es lag statistische Signifikanz vor ($p=0,006$).

Tabelle 21 Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung

	Anzahl der Patienten	Fernmetastasierung
N-	55	0 (0 %)
N+ - ECS-	46	5 (11 %)
N+ - ECS+	10	2 (20 %)

Die Leber war 6-mal, die Lunge 4-mal und die Knochen 1-mal von Fernmetastasen befallen. Lunge und Leber waren in 3 Fällen gleichzeitig betroffen; in einem Fall traten Fernmetastasen in Leber und Knochen synchron auf (Tabelle 22). Bei 6 Patienten zeigten sich in den ersten 3 Jahren nach Therapieabschluss Fernmetastasen, woran alle Patienten innerhalb von 6 Monaten verstarben. Ein Patient war 47 Monate nach Therapieabschluss und 20 Monate nach Diagnose der Fernmetastasen am Leben.

Tabelle 22 Fernmetastasenlokalisierung und -häufigkeit

Fernmetastasenlokalisierung	Häufigkeit
Lunge	1
Leber	2
Lunge+Leber	3
Leber+Knochen	1
Gesamt	7

Wie aus Tabelle 23 ersichtlich ist, zeigten Oro- und Hypopharynx die höchste Fernmetastaseninzidenz mit 8 % und 14 %. Patienten mit einem Larynxkarzinom entwickelten selten Fernmetastasen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Primärtumorlokalisation und der Fernmetastasierung lag nicht vor ($p=0,49$).

Tabelle 23 Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Fernmetastasierung Lokalisation	nein	ja	Gesamt
Mundhöhle	17	1 (6 %)	18
Oropharynx	37	3 (8 %)	40
Hypopharynx	12	2 (14 %)	14
Larynx	38	1 (3 %)	39
Gesamt	104	7 (6 %)	111

Fernmetastasierung trat nur bei Patienten mit einem pN2-Status und dem Tumorstadium IV auf. Alle Patienten mit Fernmetastasen hatten weder Lokal- noch Regionalrezidive.

Bei 14 Patienten (13 %) entwickelte sich ein Zweittumor, der durchschnittlich nach 20,5 Monaten ($SA=13,4$) diagnostiziert wurde. In 3 Fällen (21 %) handelte es sich um synchrone (bis 6 Monate nach der Diagnose des Ersttumors) und in 11 Fällen (79 %) um metachrone (>6 Monate nach Diagnose des Ersttumors) Zweittumoren. Die häufigste Zweittumorlokalisation war der HNO-Bereich mit 36 %, dann folgten Lunge/Bronchien, Ösophagus und andere Lokalisationen mit jeweils 21 % (Tabelle 24). Zum Zeitpunkt des Studienendes waren 5 Patienten nach 42, 50, 50, 58 bzw. 64 Monaten tumorfrei am Leben. 9 Patienten verstarben an ihrem inkurablen Tumorleiden.

Tabelle 24 Verteilung der Primärtumor- und Zweittumorlokalisation

	Primärtumor	Zweittumor
Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich	Mundhöhlenkarzinom (Zunge)	Mundhöhlenkarzinom (Retromolarregion der Gegenseite)
	Oropharynxkarzinom (Tonsille)	Mundhöhlenkarzinom (Wange)
	Oropharynxkarzinom (Tonsille)	Hypopharynxkarzinom
	Oropharynxkarzinom (Tonsille)	Oropharynxkarzinom (Vallecula)
	Larynxkarzinom (Glottis)	Mundhöhlenkarzinom (Mundboden)
	Larynxkarzinom (panlaryngeal)	Schilddrüsenkarzinom
Zweittumoren in anderen Regionen	Oropharynxkarzinom (Tonsille)	Bronchialkarzinom
	Hypopharynxkarzinom	Ösophaguskarzinom
	Hyopharynxkarzinom	Ösophaguskarzinom
	Hypopharynxkarzinom	Bronchialkarzinom
	Larynxkarzinom (Supraglottis)	Nierenzellkarzinom
	Larynxkarzinom (Supraglottis)	Ösophaguskarzinom
	Larynxkarzinom (Supraglottis)	Mammakarzinom
	Larynxkarzinom (panlaryngeal)	Bronchialkarzinom

Frühere Tumoren, d. h. Tumoren, die schon vor dem hier betrachteten Tumorleiden auftraten, waren bei 9 Patienten (8 %) nachweisbar. Es handelte sich um Tumoren des oberen ADT (Mund, Oropharynx und Larynx). In drei Fällen wurden die Patienten durch eine Operation, in zwei Fällen durch Operation und Radiatio, in zwei Fällen mit Radiotherapie und in zwei Fällen mit Radiochemotherapie behandelt. Zwei Patienten waren nach 49 und 66 Monaten am Leben, sieben Patienten verstarben nach 5, 9, 15, 19, 20, 28 und 40 Monaten an ihrem Tumorleiden.

7.2 Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf

7.2.1 Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf das tumorbezogene Überleben

Am 28.08.2001 endete das Nachbeobachtungsintervall. Bis zu diesem Zeitpunkt waren alle überlebenden Patienten mindestens 30 Monate nachbeobachtet worden. Zum Studienabschluss waren 64 Patienten am Leben, 32 am Tumorleiden, 8 am Zweittumor und 7 tumorunabhängig verstorben (Abbildung 3).

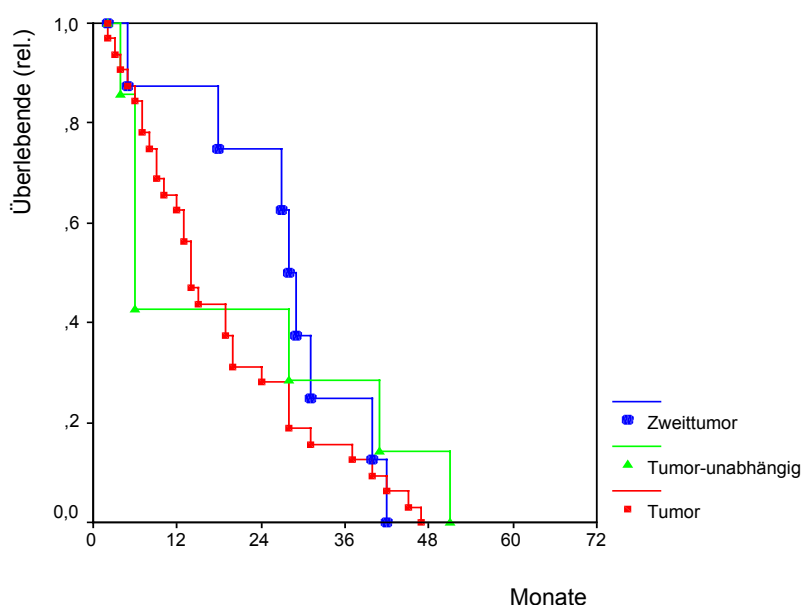


Abbildung 3 Zeitlicher Verlauf in Bezug zur Todesursache

Alle Patienten, deren Todesursache das Tumorleiden bildete, waren innerhalb von 48 Monaten nach Therapieabschluss verstorben. Dagegen wurden 81 % der überlebenden Patienten länger als 48 Monate nachbeobachtet. 60 Patienten (54 % aller, 94 % der lebenden Patienten) wurden länger als die minimale Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten nachbeobachtet (Abbildung 4).

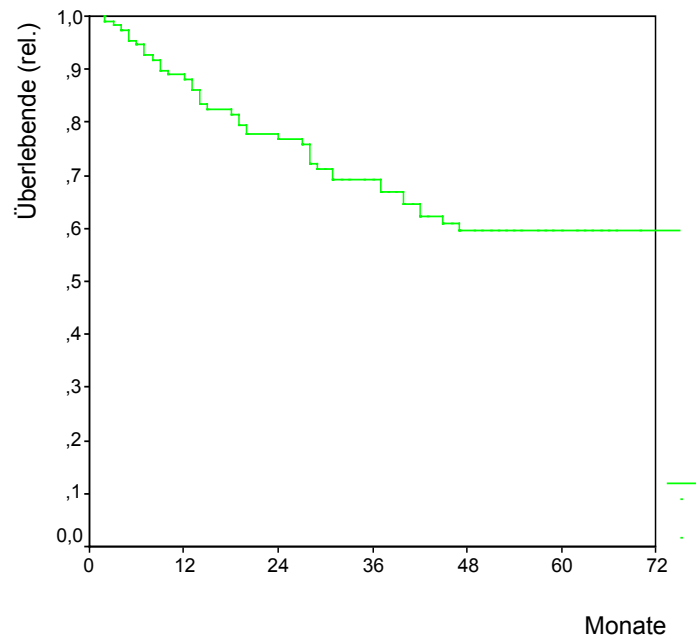


Abbildung 4 Tumorbezogenes Überleben des Patientenkollektivs

In Abbildung 5 ist das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation dargestellt. Die beste Prognose hatten Patienten mit Larynxkarzinomen. Patienten mit einem Oropharynx- oder Hypopharynxkarzinom überlebten etwas kürzer. Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom hatten die schlechteste Prognose. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,0772$).

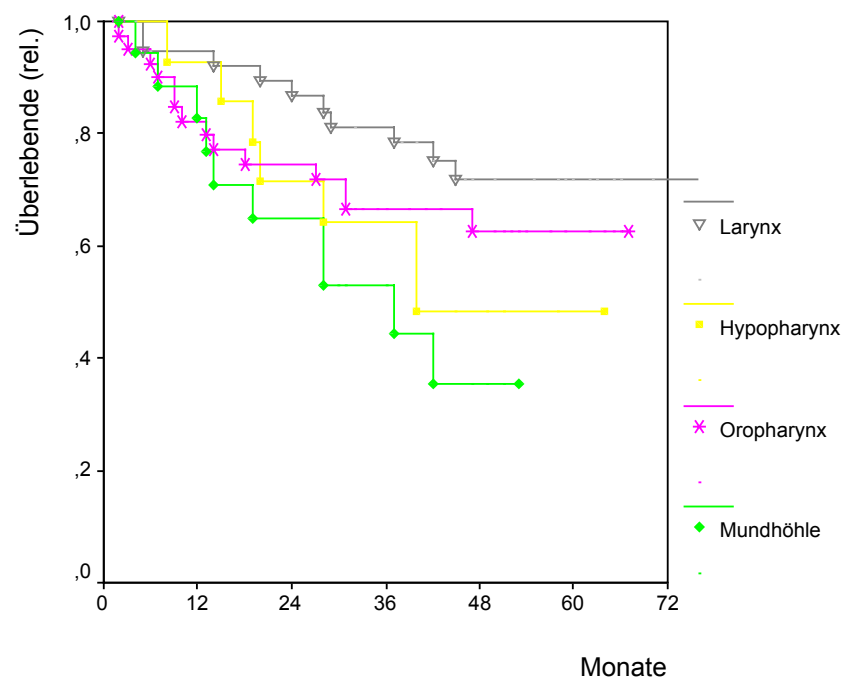


Abbildung 5 Primärtumorlokalisation/tumorbezogenes Überleben

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom ein 3,5fach höheres Risiko gegenüber Patienten mit einem Larynxkarzinom aufwiesen, an ihrem Tumor zu versterben ($p=0,013$).

In Abbildung 6 ist das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit vom T-Status dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Primärtumorgröße auf die Überlebenszeit gefunden werden ($p=0,4897$). Für Patienten mit einem T1-Tumor zeigte sich tendenziell eine bessere Überlebenskurve gegenüber Patienten mit T2-, T3- oder T4-Tumoren.

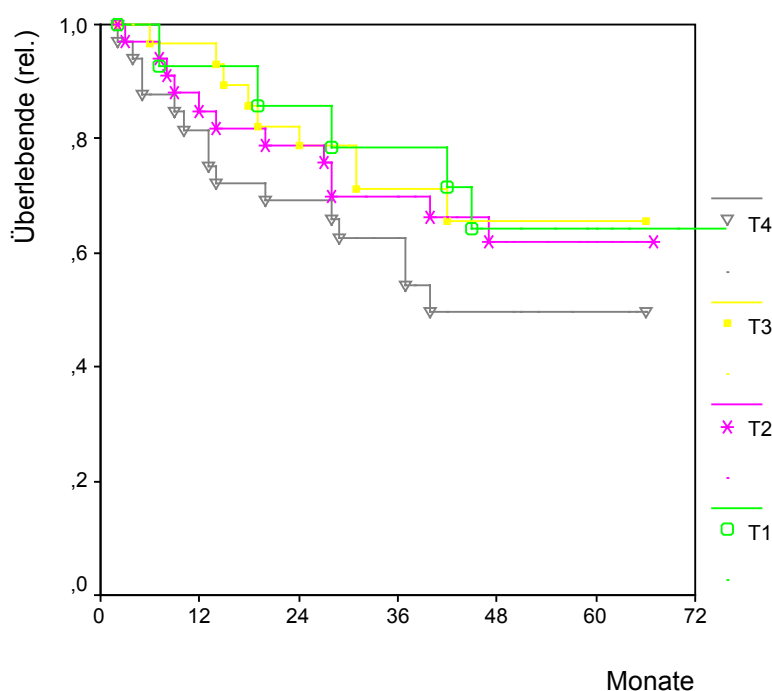


Abbildung 6 T-Status/tumorbezogenes Überleben

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Lymphknotenstatus auf den weiteren Krankheitsverlauf ($p=0,9941$) (Abbildung 7).

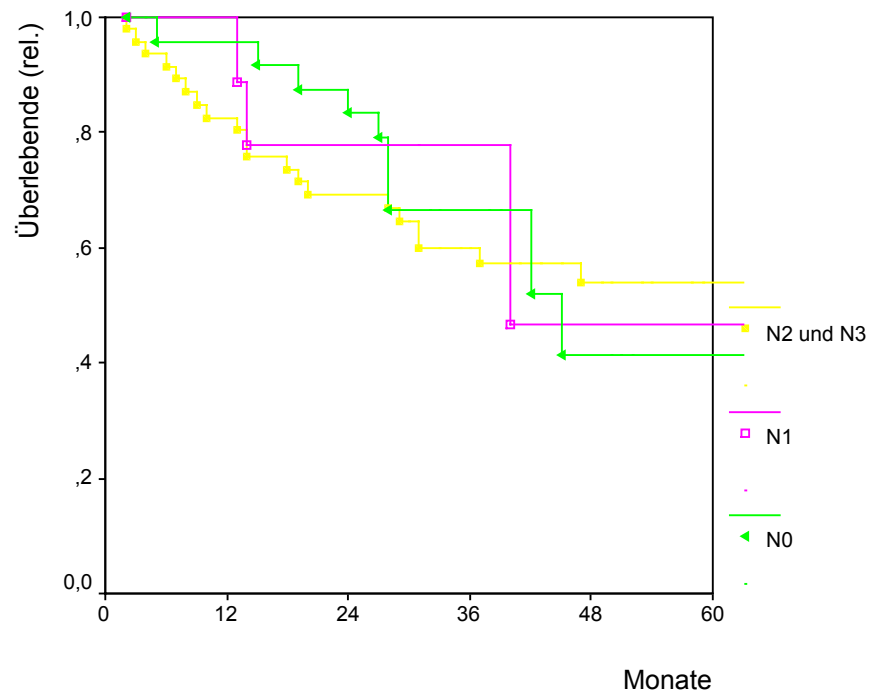


Abbildung 7 N-Status/tumorbezogenes Überleben

Aus der statistischen Auswertung ergab sich kein signifikanter Einfluss des Tumorstadiums auf das tumorbezogene Überleben ($p=0,5642$). Es ist jedoch ein tendenzieller Überlebensvorteil der Patienten mit Tumorstadium I zu erkennen (Abbildung 8).

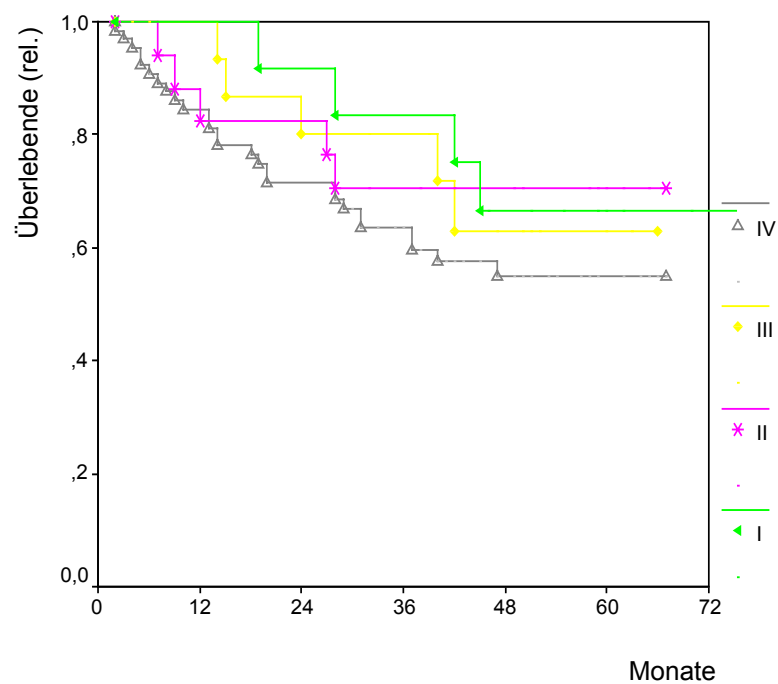


Abbildung 8 Tumorstadium/tumorbezogenes Überleben

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Gradings auf das tumorbezogene Überleben ($p=0,5036$) (Abbildung 9). Tendenziell hatten Patienten mit G3/G4 die schlechteste Prognose.

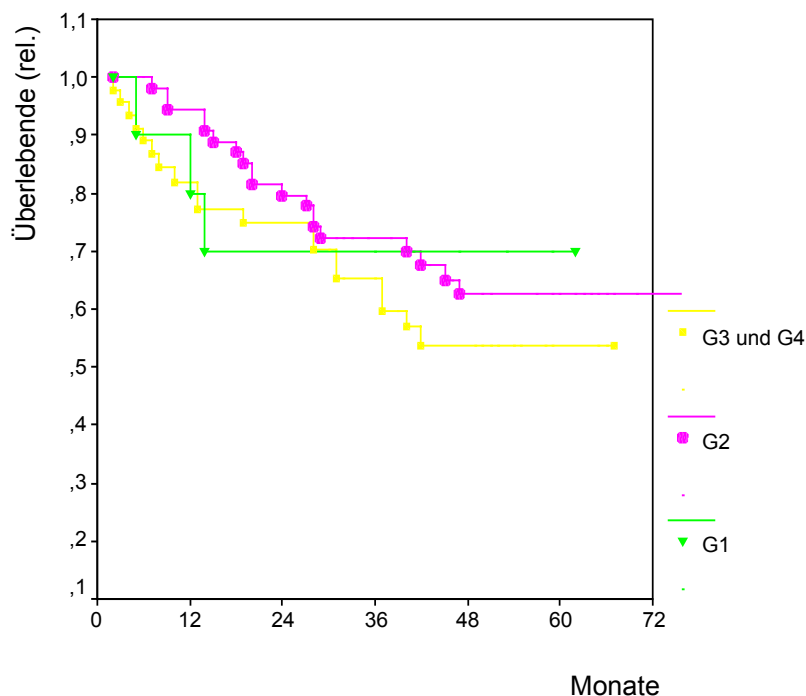


Abbildung 9 Grading/tumorbezogenes Überleben

Bei einem Patienten wurde durch den Pathologen eine Infiltration von lokalen Nervenstrukturen durch den Tumor diagnostiziert. Der Patient war 49 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben.

Bei 2 Patienten war der Tumor in Gefäßstrukturen eingebrochen. Ein Patient war 19 Monate nach Therapieabschluss an seinen Fernmetastasen (Lunge) verstorben. Der zweite Patient war 40 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben.

Bei 10 Patienten wurde ECS festgestellt. 5 dieser Patienten verstarben 3, 7, 9, 14 bzw. 19 Monate nach Therapieabschluss an ihrem Tumorleiden. Ein Patient verstarb tumorunabhängig. 4 Patienten waren nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben. Die statistische Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss von ECS auf den Krankheitsverlauf ($p=0,1456$). Tendenziell hatten Patienten ohne ECS eine bessere Überlebenschance als Patienten mit ECS (Abbildung 10).

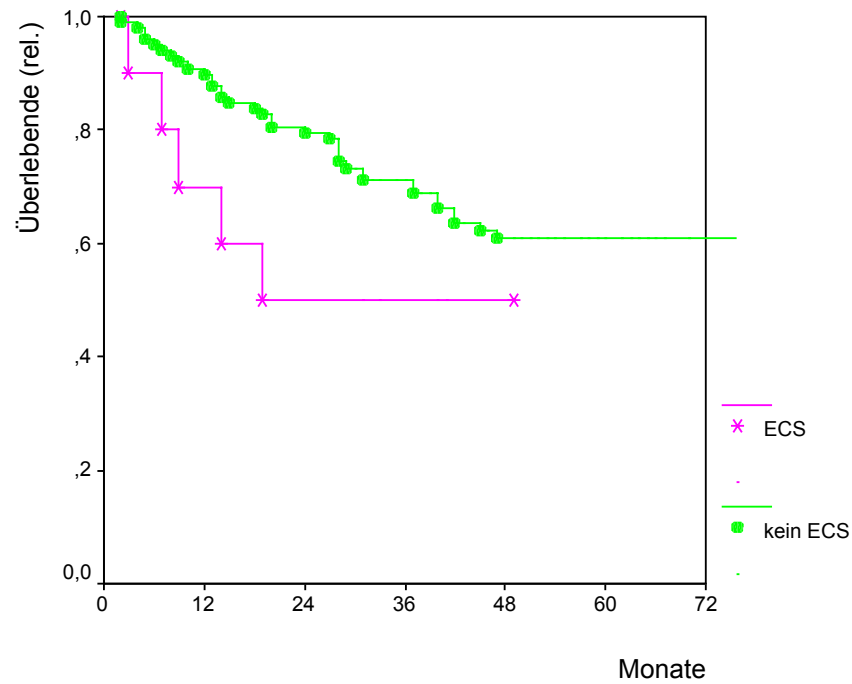


Abbildung 10 ECS/tumorbezogenes Überleben

Bei 104 Patienten wurde der Tumor vollständig reseziert. In 7 Fällen konnte der Tumor nicht in sano entfernt werden. Aus der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf den weiteren Krankheitsverlauf festgestellt werden ($p=0,9642$) (Abbildung 11).

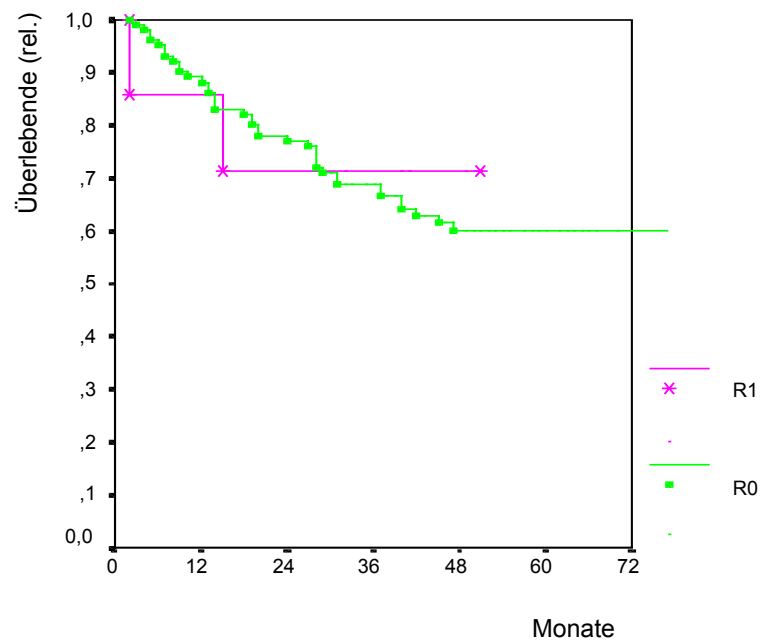


Abbildung 11 R-Status/tumorbezogenes Überleben

Bei 9 Patienten war bereits eine Tumorerkrankung anderer Lokalisation im oberen ADT behandelt worden. In der statistischen Auswertung konnte eine signifikante Verschlechterung der Prognose bei früheren Tumoren im oberen ADT gefunden werden ($p=0,0038$) (Abbildung 12).

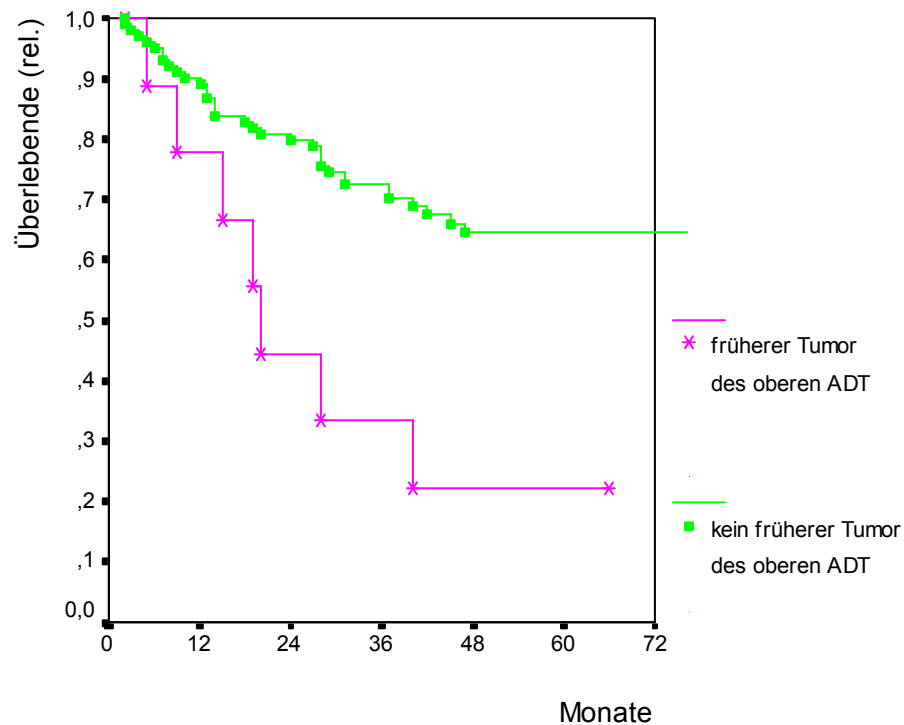


Abbildung 12 früherer Tumor des oberen ADT /tumorbezogenes Überleben

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit früherem Tumor des oberen ADT ein 4,7fach höheres Risiko haben, an ihrem Tumor zu versterben, als Patienten ohne eine frühere Tumoranamnese im oberen ADT ($p=0,009$).

7.2.2 Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des T-Status auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs ($p=0,2833$) (Abbildung 13).

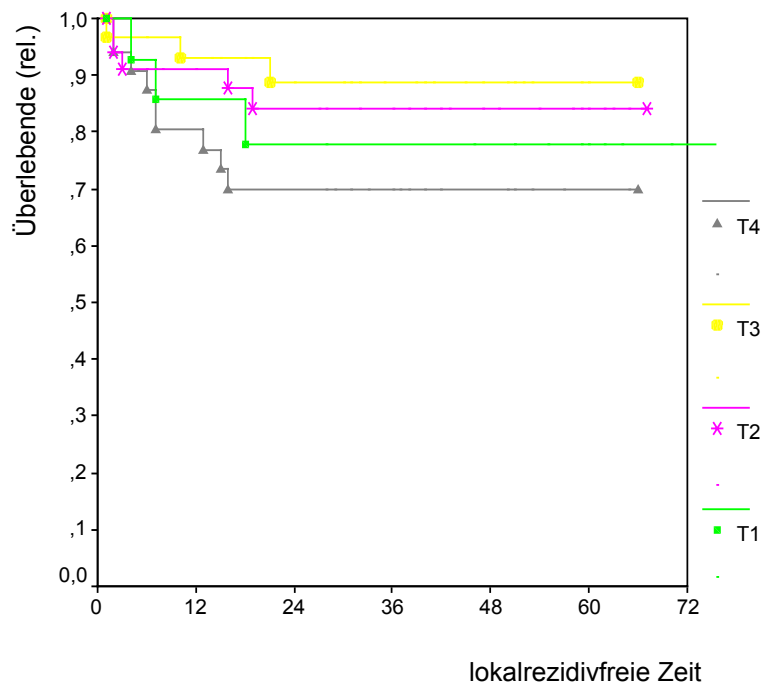


Abbildung 13 T-Status/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate)

Der Einfluss des Grading auf die Lokalrezidiventstehung war nicht statistisch signifikant ($p=0,9622$). G1 bis G4 zeigten jeweils ähnliche Verteilungsmuster in der Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Rezidive.

Der R-Status hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Lokalrezidivs ($p=0,6409$) (Abbildung 14).

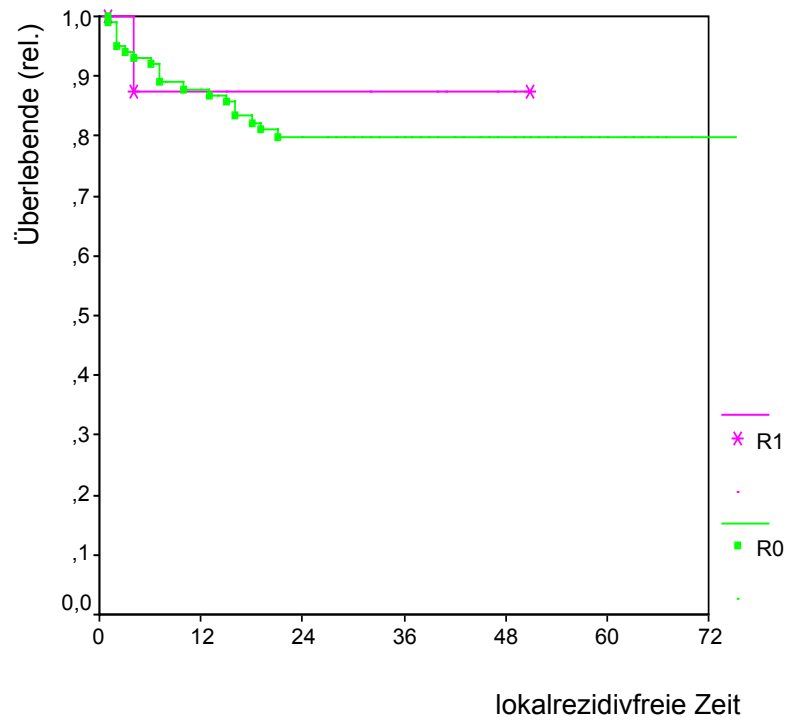


Abbildung 14 R-Status/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate)

Es zeigte sich tendenziell das zeitigste und häufigste Auftreten von Lokalrezidiven bei den Mundhöhlenkarzinomen. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,6178$) (Abbildung 15).

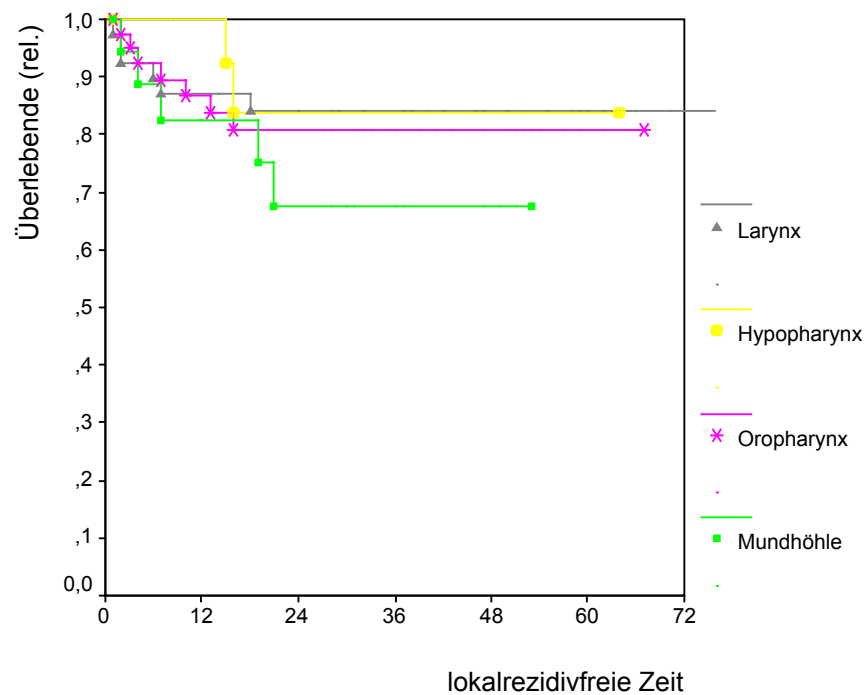


Abbildung 15 Primärtumoralokalisation/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate)

Patienten mit früherem Tumor des oberen ADT zeigten in der statistischen Auswertung signifikant mehr Lokalrezidive als Patienten ohne frühere Tumoranamnese ($p=0,0094$) (Abbildung 16).

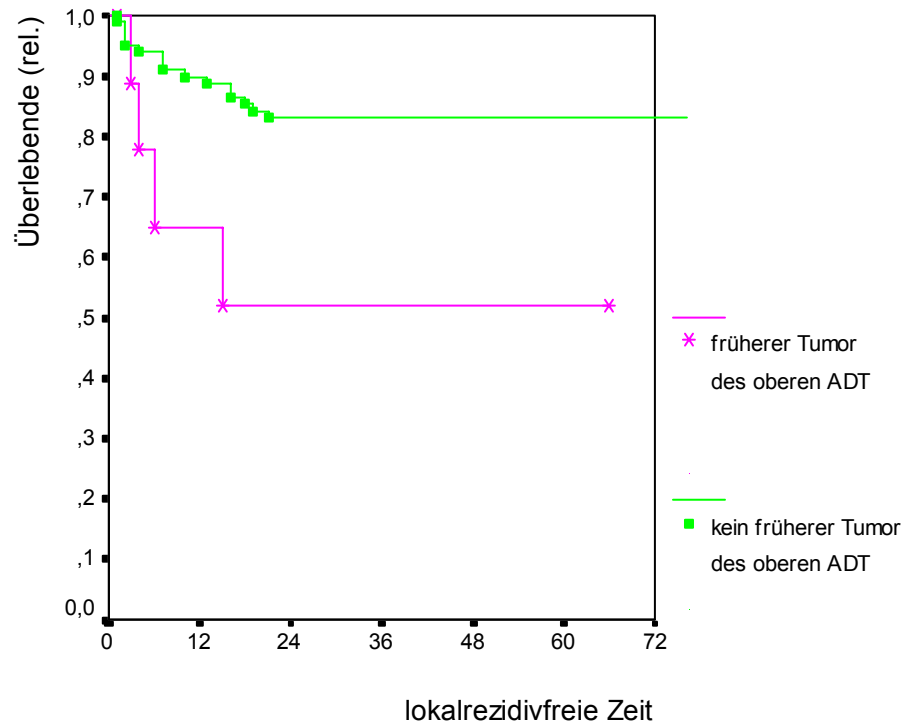


Abbildung 16 früherer Tumor des oberen ADT/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate)

In der Cox-Regressions-Analyse erwies sich das Ereignis eines früher aufgetretenen Tumors im oberen ADT als signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven ($p=0,009$). Patienten mit einem früheren Tumor des oberen ADT haben ein 5,9fach höheres Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, als Patienten ohne früheren Tumor des oberen ADT.

7.2.3 Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf die Entstehung eines Regionalrezidivs

Der Einfluss des N-Status auf die Entwicklung von Regionalrezidiven erwies sich in der Kaplan Meier-Analyse als nicht signifikant ($p=0,8015$) (Abbildung 17).

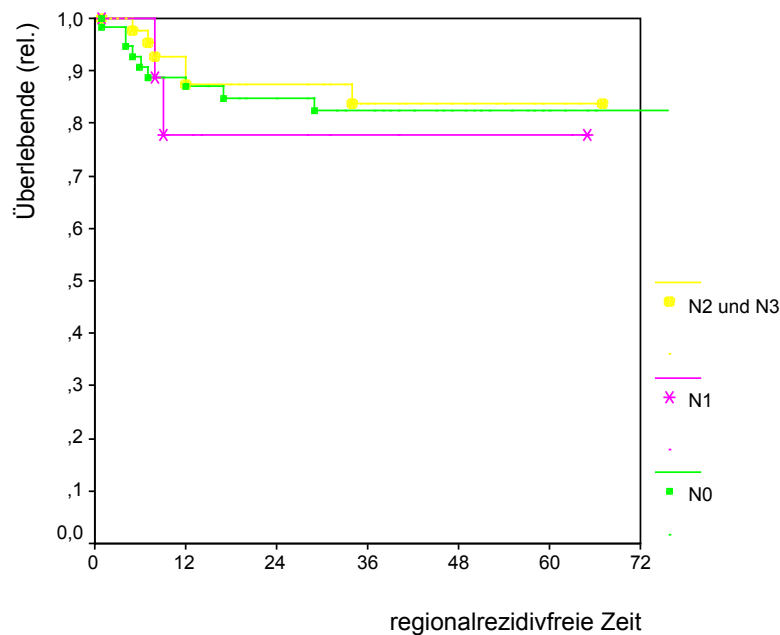


Abbildung 17 N-Status/Zeit bis zum Regionalrezidiv (Monate)

Patienten mit ECS entwickelten tendenziell früher und häufiger als Patienten ohne ECS Regionalrezidive. Es lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,5427$) (Abbildung 18).

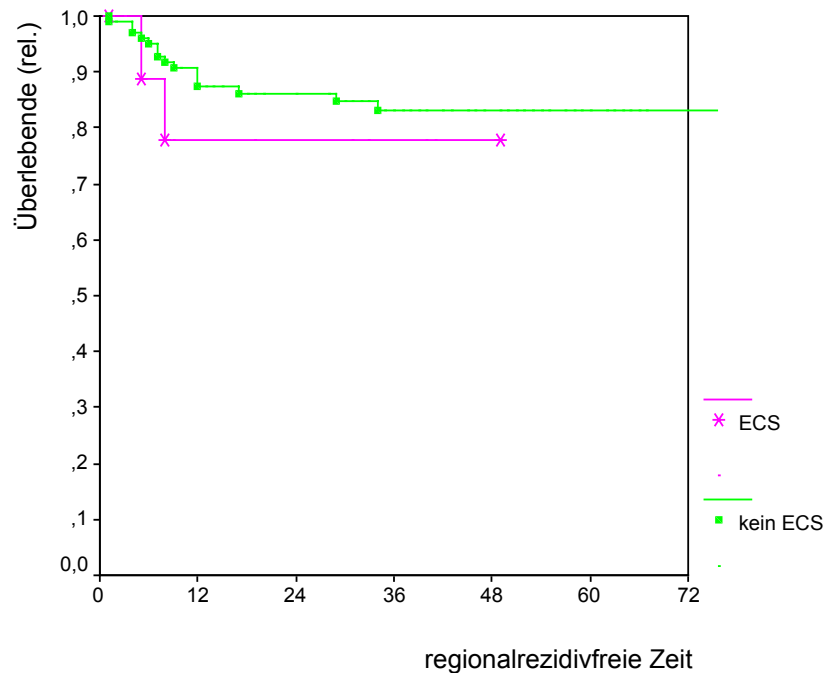


Abbildung 18 ECS/Zeit bis zum Regionalrezidiv (Monate)

Der Einfluss des Grading auf das Auftreten von Regionalrezidiven erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,5938$). Im ersten postoperativen Jahr zeigten G1- bis G3/G4-Tumoren einen ähnlichen Verlauf. Während G1- und G3/G4-Tumoren danach keine Regionalrezidive mehr entwickelten, traten bei den G2-Tumoren noch bis zum dritten postoperativen Jahr Regionalrezidive auf. Die Tumorausdehnung (T-Status) hatte keinen Einfluss auf die Entstehung von Regionalrezidiven ($p=0,6469$).

In der Kaplan-Meier-Analyse erwies sich der R-Status als statistisch nicht signifikant für die Ausbildung von Regionalrezidiven ($p=0,2187$). Auffällig war, dass alle Regionalrezidive bei Patienten mit einer R0-Resektion diagnostiziert wurden und R1-resezierte Patienten ohne Regionalrezidive blieben.

Regionalrezidive der Mundhöhle und des Hypopharynx entwickelten sich eher (bis zum 12. postoperativen Monat) als bei den Oropharynx- und Larynxtumoren (bis zum 36. postoperativen Monat). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,7909$).

In der Cox-Regressions-Analyse zeigten die eben untersuchten Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Regionalrezidiven ($p=0,988$).

7.2.4 Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf die Entstehung von Zweittumoren

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich eine Zunahme der Zweittumorhäufigkeit mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors. Es lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,2121$) (Abbildung 19).

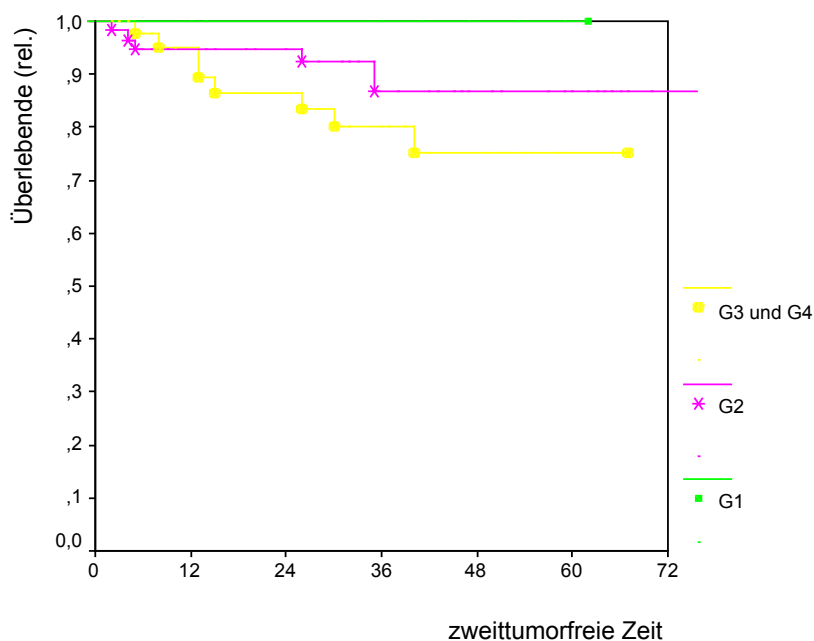


Abbildung 19 Grading/Zeit bis zum Zweittumor (Monate)

Die Primärtumorlokalisation zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Zweittumoren ($p=0,6745$). Tendenziell entwickelten Patienten mit Hypopharynx-karzinomen am häufigsten Zweittumoren.

T- und N-Status hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Zweittumoren ($N/p=0,9115$; $T/p=0,5336$).

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss eines früheren Tumors im oberen ADT auf die Bildung von Zweittumoren (in diesem Falle Dritttumor) ($p=0,2458$). Patienten mit früherem Tumor im oberen ADT entwickelten tendenziell mehr Zweittumoren und hatten eine etwas schlechtere Prognose als Patienten ohne früheren Tumor des oberen ADT (Abbildung 20).

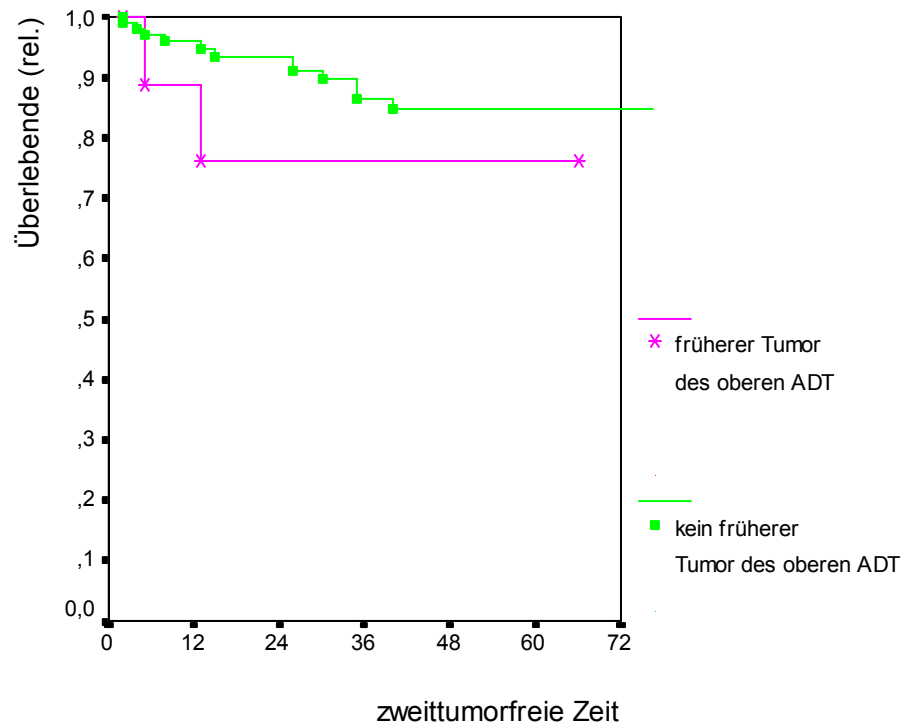


Abbildung 20 früherer Tumor des oberen ADT/Zeit bis zum Zweittumor (Monate)

Die Cox-Regressions-Analyse zeigte, dass für Patienten mit einem früheren Tumor des oberen ADT kein erhöhtes Risiko besteht, an einem Zweittumor zu erkranken, im Vergleich zu Patienten ohne früheren Tumor des oberen ADT ($p=0,300$).

7.3 Angewandte Therapieverfahren

7.3.1 Angewandte Operationsverfahren

Wie aus den Tabellen 25-28 ersichtlich ist, war die am häufigsten angewandte Operationsmethode die Tumorexstirpation mittels CO₂-Laser in 39 Fällen (35 %). 23-mal wurden Patienten laryngektomiert (21 %). 22-mal wurde eine laterale Pharyngotomie durchgeführt (20 %). Transoral wurden 13 Tumoren (12 %) exstirpiert. Bei 9 Patienten wurde der Tumor transzervikal (8 %), 3-mal (3 %) durch eine mediane Pharyngotomie, 1-mal (1 %) durch eine laterale Rhinotomie und 1-mal (1 %) durch Kehlkopfteilresektion von außen operiert.

Die am häufigsten angewandte Tumoroperation in der Mundhöhle war die transzervikale Resektion (9 Fälle), dann folgte die Operation mit dem CO₂-Laser (8 Fälle) und 1-mal eine enorale Tumoroperation (Tabelle 25).

Tabelle 25 Mundhöhlentumoren: pT-Status/Operationsart

pT	Operationsart	CO₂-Laser	enorale Tumorresektion	transzervikale Resektion
pT1		3	0	0
pT2		2	1	3
pT3		1	0	2
pT4		2	0	4
Gesamt		8	1	9

Im Oropharynxbereich wurde die laterale Pharyngotomie 22-mal durchgeführt, davon 9-mal bei pT3- und 10-mal bei pT4-Tumoren. 7-mal wurde die Operation mit dem CO₂-Laser (5 pT2- und 2 pT4-Tumoren) und 8-mal die enorale Tumorsektion angewandt (Tabelle 26). Die mediane Pharyngotomie kam 2-mal und die laterale Rhinotomie 1-mal zum Einsatz.

Tabelle 26 Oropharynx Tumoren: pT-Status/Operationsart

Operationsart pT	CO₂-Laser	lat. Pharyngo- tomie	enorale Tumor- resektion	med. Pharyngo- tomie	lat. Rhinotomie
pT1	0	0	1	0	0
pT2	5	3	4	0	0
pT3	0	9	3	1	1
pT4	2	10	0	1	0
Gesamt	7	22	8	2	1

Im Hypopharynx wurde am häufigsten der CO₂-Laser (6 Fälle) angewandt, darunter 1 pT1-Tumor, 4 pT2-Tumoren und 1 pT3-Tumor. 3-mal wurde laryngektomiert und in einem Fall eine mediane Pharyngotomie durchgeführt (Tabelle 27).

Tabelle 27 Hypopharynx Tumoren: pT-Status/Operationsart

Operationsart pT-Status	CO₂-Laser	Laryngektomie	med. Pharyngotomie	transorale Tumorsektion
pT1	1	0	0	0
pT2	4	0	0	2
pT3	1	2	1	1
pT4	0	1	0	1
Gesamt	6	3	1	4

Bei den Larynxtumoren wurde 20-mal laryngektomiert, davon 7-mal bei pT3- und 10-mal bei pT4-Tumoren. In 18 Fällen konnte der Tumor mit dem CO₂-Laser entfernt werden; in der Mehrzahl der Fälle waren davon pT1- und pT2-Tumoren betroffen (Tabelle 28). Bei einem pT4-Tumor wurde eine Kehlkopfteilresektion von außen durchgeführt.

Tabelle 28 Larynxtumoren: pT-Status/Operationsart

Operationsart pT-Status	Transorale Kehlkopfteil- resektion mit dem CO₂-Laser	Laryngektomie	Kehlkopfteilresektion von außen
pT1	8	1	0
pT2	8	2	0
pT3	1	7	0
pT4	1	10	1
Gesamt	18	20	1

In der statistischen Auswertung ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und der angewandten Tumoroperation ($p=0,843$) (Tabelle 29). Konventionell chirurgisch versorgte Patienten entwickelten in 17 % der Fälle und mit dem CO₂-Laser operierte Patienten entwickelten in 21 % der Fälle Lokalrezidive.

Tabelle 29 Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Tumoroperation

Lokalrezidiv Operationsart	0	1	2	Gesamt
Operation mit dem CO₂-Laser	31	7	1	39
konventionelle Tumoroperation	60	11	1	72
Gesamt	91	18	2	111

In der statistischen Auswertung wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Regionalrezidiven und der angewandten Tumoroperation deutlich ($p=0,529$) (Tabelle 30). Regionalrezidive traten bei 18 % der mit dem CO₂-Laser operierten und bei 13 % der konventionell operierten Patienten auf.

Tabelle 30 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit von der Tumoroperation

Regionalrezidive Operationsart	0	1	2	4	Gesamt
Operation mit dem CO₂-Laser	32	6	1	0	39
konventionelle Tumoroperation	62	6	3	1	72
Gesamt	94	12	4	1	111

Bei 94 Patienten wurden zusätzlich zum Primärtumor die Lymphabflüsse ausgeräumt. Die Indikation zur und die Art der Neck dissection richtete sich nach der Lokalisation des Primärtumors, dem palpatorisch und sonographisch diagnostizierten Lymphknotenstatus, der Erfahrung des Operateurs und der Compliance des Patienten (Tabelle 31).

Tabelle 31 Art der Neck dissection

Art der Neck dissection	Anzahl der Patienten
funktionelle Neck dissection tumorseitig	17
modifizierte radikale Neck dissection tumorseitig	2
radikale Neck dissection tumorseitig	2
erweiterte radikale Neck dissection tumorseitig	1
funktionelle Neck dissection beidseits	61
modifizierte radikale Neck dissection tumorseitig und funktionelle Neck dissection auf der Gegenseite	8
radikale Neck dissection tumorseitig und funktionelle Neck dissection auf der Gegenseite	3
Gesamt	94

7.3.2 Bestrahlung der Primärtumor- und/oder Lymphabflussregion

78 Patienten wurden postoperativ im Bereich der ehemaligen Primärtumorregion bestrahlt. Die genaue Dosis für jeden einzelnen Patienten wurde in Absprache zwischen HNO-Arzt und Strahlentherapeuten im Rahmen einer gemeinsamen Sprechstunde festgelegt (Tabelle 32). Bei den Patienten, die nur mit 40, 50 bzw. 58 Gy bestrahlt wurden, mußte die Bestrahlung vorzeitig abgebrochen werden, weil der Allgemeinzustand der Patienten und die ausgeprägte Strahlenreaktion Grad II-IV (EORTC) eine weitere Bestrahlung nicht zuließen.

Tabelle 32 Bestrahlung in der Primärtumorregion

Strahlendosis in der Primärtumorregion in Gray (Gy)	Anzahl der Patienten
40 Gy	1
50 Gy	1
58 Gy	2
60 Gy	54
63 Gy	1
64 Gy	7
66 Gy	12
	78

In Tabelle 33 ist die Korrelation zwischen dem pT-Status und Bestrahlung der Primärtumorregion dargestellt.

Tabelle 33 pT-Status/postoperative Bestrahlung der Primärtumorregion

Radiatio	keine	ja	Gesamt
pT			
pT1	11	3	14
pT2	11	23	34
pT3	5	25	30
pT4	6	27	33
Gesamt	33	78	111

33 Patienten wurden nicht im Bereich des ehemaligen Primärtumors bestrahlt. Fünf Patienten mit einem pT3-Tumor und pN0 sowie sechs Patienten mit einem pT4-Tumor und pN0 (4 Fälle) bzw. pN2 (2 Fälle) wurden in der Primärtumorregion nicht bestrahlt.

- Bei den nicht bestrahlten Patienten mit pT3-Tumoren handelte es sich um drei Larynxkarzinome, je ein Oro- und Hypopharynxkarzinom mit einem pN0-Hals.
 - Vier dieser Patienten wurden durch eine Laryngektomie therapiert.
 - Bei drei dieser Patienten wurde eine Neck dissection durchgeführt; zwei Patienten wurden ohne Neck dissection therapiert und waren am Studienende am Leben.
 - Zum Zeitpunkt des Studienabschlusses waren drei dieser Patienten am Leben und zwei Patienten verstarben nach 18 Monaten am Tumor bzw. nach 51 Monaten tumorunabhängig.
- Im untersuchten Patientenkollektiv befanden sich sechs Patienten mit einem pT4-Tumor ohne Nachbestrahlung im ehemaligen Primärtumorgebiet. Bei fünf Patienten wurde eine Neck dissection durchgeführt.
 - Bei einem Patienten mit einem Larynxkarzinom und einem pN0-Status wurde zu einem früheren Zeitpunkt die Primärtumorregion mit 60 Gy bestrahlt. Der Patient war 66 Monate nach Therapieabschluss tumorfrei am Leben.

- Ein weiterer Patient mit einem Larynxkarzinom und einem pN0-Status verstarb 5 Monate nach Therapieabschluss an seinem Tumor. Er hatte eine Bestrahlung der Primärtumorregion abgelehnt.
- Ein Patient mit einem Tonsillenkarzinom und einem pN0-Status wurde prätherapeutisch in der Primum- und Lymphabflussregion bestrahlt und mit einer Chemotherapie mit Carboplatin behandelt. Der Patient verstarb 20 Monate nach Therapieabschluss an seinem Tumorleiden.
- Ein anderer Patient mit einem pT4-Tumor des Hypopharynx und einem pN0-Status verstarb nach 28 Monaten nach einem erlittenen Regionalrezidiv und einem Zweittumor (Bronchialkarzinom) tumorabhängig. Der Patient hatte eine Bestrahlung abgelehnt.
- Ein Patient mit einem pT4-Tumor der Tonsille und einem pN2-Status war nach 64 Monaten zum Betrachtungsende am Leben. Auf Wunsch des Patienten wurde auf eine Radiatio der Primärtumorregion verzichtet.
- Ein weiterer Patienten mit einem Larynxkarzinom und einem pN2-Status wurde laryngektomiert und verstarb 29 Monate nach Therapieabschluss an seinem Tumor. Der Patient hatte eine Bestrahlung abgelehnt.

Die Bestrahlung des zervikalen und supraklavikulären Lymphabflussgebietes erfolgte mit Dosen zwischen 46 und 50 Gy. Bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie zum Beispiel extrakapsuläre Ausbreitung oder großer Ausdehnung des Primärtumors wurden Dosen zwischen 50 und 60 Gy auf die Lymphabflussgebiete appliziert. Handelte es sich um einen N0-Status, wurde die Indikation zur Radiatio in Abhängigkeit von der Ausdehnung und der Lokalisation des Primärtumors gestellt.

Bei 76 Patienten wurde eine Bestrahlung des Lymphgebietes durchgeführt, darunter 22 Patienten mit N0, 9 Patienten mit pN1, 43 Patienten mit pN2 und 4 Patienten mit pN3 (Tabelle 34). Bei 35 Patienten wurde keine Bestrahlung dieses Gebietes vorgenommen. Zwei dieser Patienten hatten den Status pN2, die Übrigen wurden mit N0 eingestuft. Bei den mit pN2 eingestuften Patienten handelte es sich um einen 82-jährigen Patienten mit einer linksseitig durchgeführten Neck dissection. Die angeratene Bestrahlung des Lymphgebietes lehnte der Patient ab. In der Folge erlitt der Patient ein Lokalrezidiv nach 16 Monaten und zwei Regionalrezidive nach 12 und 16 Monaten. Zum Betrachtungsende war er nach 64 Monaten am Leben. Der andere im Lymphgebiet nicht bestrahlte Patient war 57 Jahre alt. Bei ihm wurde beidseits eine Neck dissection durchgeführt. Er erlitt ein Regionalrezidiv 12

Monate und einen Zweittumor (Bronchialkarzinom) 2 Monate nach Therapieabschluss, in deren Folge der Patient 29 Monate nach Therapieabschluss verstarb.

Tabelle 34 pN-Status/postoperative Bestrahlung der Lymphabflüsse

Radiatio	keine	ja	Gesamt
pN-Status			
N0	33	22	55
pN1	0	9	9
pN2	2	41	43
pN3	0	4	4
Gesamt	35	76	111

7.4 Ergebnisse der palpatorischen und sonographischen Diagnostik der Halslymphknotenstationen

Bei der Aufnahme aller 111 Patienten in die Klinik erfolgte eine sorgfältige klinische und sonographische Untersuchung. Dabei wurden die Lymphabflüsse der Kopf-Hals-Region palpiert, die Ausdehnung des Primärtumors eingeschätzt und der klinische TNM-Status festgelegt. In 17 Fällen wurde keine Neck dissection durchgeführt, sodass bei diesen Patienten keine histologische Kontrolle des Palpations- und Sonographiebefundes vorlag. Diese Patienten wurden bei der statistischen Auswertung der klinischen und sonographischen Lymphknotendiagnostik nicht berücksichtigt. Bei 94 Patienten erfolgte eine Ausräumung der Halslymphknoten im Sinne einer Neck dissection.

In Tabelle 35 wurden die Ergebnisse der Neck dissection-Präparate mit den Palpationsbefunden korreliert. Von den 94 Patienten mit Neck dissection wurden bei 51 Patienten (54 %) palpatorisch keine suspekten Lymphknoten, bei 23 Patienten (24 %) 1, bei 11 Patienten (12 %) 2 bis 3, bei 1 Patienten (1 %) vier bis fünf und bei 8 Patienten (9 %) multiple Lymphknoten getastet. Bei 43 Patienten (46 %) stimmten palpatorischer und histologischer Befund überein. 12-mal (13 %) wurden palpatorisch mehr Lymphknotenmetastasen vermutet als histologisch nachweisbar waren. Bei 39 Patienten (41 %) wurden palpatorisch weniger Lymphknotenmetastasen gefunden als histologisch nachgewiesen wurden.

Tabelle 35 Korrelation Lymphknotenmetastasen aus der Palpation/Neck dissection-Präparat

Palpation Neck dissection	0	1	2-3	4-5	multipel	Gesamt
0	30	7	1	0	0	38
1	7	3	2	0	0	12
2-3	10	8	3	0	2	23
4-5	2	1	1	1	0	5
multipel	2	4	4	0	6	16
Gesamt	51	23	11	1	8	94

In Tabelle 36 wurde das Erkennen von Lymphknotenmetastasierung und Lymphknotenmetastasenfreiheit durch Palpation den Ergebnissen der Neck dissection-Präparate gegenüber gestellt. 21 Patienten (22 %) wurden palpatorisch als frei von Lymphknotenmetastasen eingestuft während pathohistologisch Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren (falsch negative Befunde). In 8 Fällen (9 %) wurden palpatorisch Lymphknotenmetastasen vermutet jedoch pathohistologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (falsch positive Befunde). Die Palpation wies eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 79 % auf. Die Treffsicherheit betrug 69 %.

Tabelle 36 Lymphknotenbefund Palpation/ Neck dissection-Histologiebefund

Palpation	N-	N+	Gesamt
Neck dissection			
N-	30	8	38
N+	21	35	56
Gesamt	51	43	94

Jeder der 94 Tumorpatienten mit Neck dissection wurde einer Sonographie der Lymphabflusswege des Halses unterzogen. In Tabelle 37 wurden die Resultate der histologisch untersuchten Neck dissection-Präparate mit den Sonographie-Befunden korreliert. Bei 42 Patienten (45 %) wurden sonographisch keine suspekten Lymphknoten dargestellt. 10 Patienten (11 %) zeigten sonographisch jeweils eine Lymphknotenmetastase; bei 11 Patienten (12 %) wurden 2 bis 3, bei einem Patienten (1 %) 4 bis 5 und bei 30 Patienten (32 %) multiple metastasenverdächtige Lymphknoten diagnostiziert. Eine Übereinstimmung von pathohistologischem und sonographischem Lymphknotenbefund lag in 45 Fällen (48 %) vor. 27-mal (29 %) wurden sonographisch mehr suspekte Lymphknoten diagnostiziert als histologisch nachweisbar waren.

In 22 Fällen (23 %) wurden pathohistologisch mehr metastatisch veränderte Lymphknoten gefunden als es laut Sonographiebefund zu erwarten war.

Tabelle 37 Korrelation Lymphknotenmetastasen in Sonographie/Neck dissection-Präparat

Sonographie Neck dissection	0	1	2-3	4-5	multipel	Gesamt
0	27	3	2	0	6	38
1	3	2	3	1	3	12
2-3	10	4	4	0	5	23
4-5	1	0	0	0	4	5
multipel	1	1	2	0	12	16
Gesamt	42	10	11	1	30	94

In Tabelle 38 wurde die Einschätzung des Lymphknotenstatus mittels Sonographie den Ergebnissen der Neck dissection-Präparate gegenübergestellt. In 14 Fällen (15 %) wurden sonographisch keine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert jedoch pathohistologisch nachgewiesen (falsch negative Befunde). 11-mal (12 %) wurden Lymphknoten als Metastasen aber pathohistologisch als metastasenfrei eingestuft (falsch positive Befunde). Die sonographische Lymphknotendiagnostik wies eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 71 % auf. Die Treffsicherheit betrug 72 %.

Tabelle 38 Lymphknotenbefund Sonographie/Neck dissection-Histologiebefund

Sonographie Neck dissection	N-	N+	Gesamt
N-	27	11	38
N+	15	41	56
Gesamt	42	52	94

8 Diskussion

8.1 Patientenkollektiv

8.1.1 Klinische Daten

In dem ausgewerteten Patientenkollektiv handelte es sich um Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. Es bestand aus 102 Männern und 9 Frauen; das Verhältnis betrug 11:1. Der Altersdurchschnitt der Männer und der Frauen betrug 57 Jahre. Dieser Altersdurchschnitt entspricht den Angaben von Maier et al. (1992, 2002). Andere Autoren (Brugère et al., 1986; Meyer-Breiting, 1996; Zätterström et al., 1995; Spector, 2001) geben etwas höhere Werte an. Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich hierbei um eine Tumorerkrankung des 6. Lebensdezenniums handelt. Bei der Geschlechtsverteilung überwogen im untersuchten Kollektiv deutlich die Männer, der Anteil der Frauen war gering (8 %). Da sich das Tumorverhalten und der Verlauf der Erkrankung nicht vom Gesamtkollektiv unterschied, wurden Frauen und Männer für die statistische Auswertung zu einem Kollektiv zusammengefasst.

Die Verteilung der einzelnen Tumorlokalisationen entsprach der eines typischen Kollektivs einer HNO-Klinik (Jöckel, 1996). Es überwogen die Oropharynx- und Larynxkarzinome, während Hypopharynxkarzinome nur selten auftraten. Etwas weniger als die Hälfte der Plattenepithelkarzinome waren T1- und T2-Tumoren. Diese resultierten aus dem großen Anteil an Tonsillen- und Larynxkarzinomen. Bei den übrigen Tumoren handelte es sich um T3- und T4-Tumoren, die etwa gleiche Anteile am Gesamtkollektiv hatten. Beim Vergleich der Verteilung der T-Staten des untersuchten Patientenkollektivs mit der von anderen Autoren angegebenen Verteilung muss man beachten, dass die Patientenkollektive unterschiedlich zusammengesetzt sind und in Abhängigkeit davon höhere oder niedrigere T-Staten überwiegen (Snow et al., 1982; Leemans et al., 1994).

Für die individuelle Prognose eines Patienten ist der Lymphknotenstatus von großer Bedeutung (Bartelink et al., 1982). Im untersuchten Kollektiv wurden bei der Hälfte der Patienten keine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Bei den Patienten mit einer lymphogenen Metastasierung dominierten die Patienten mit einem N2-Status, die 77 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasierung und 39 % vom Gesamtkollektiv ausmachten. Lymphknotenmetastasen, die mit N1 und N3 klassifiziert wurden, fanden sich nur bei 8 % bzw. 4 % aller Patienten.

Betrachtet man die Abhängigkeit der lymphogenen Metastasierung von der Lokalisation des Primärtumors, zeigt sich, dass die Larynxkarzinome nur selten und die Hypopharynxkarzinome am häufigsten metastasierten.

Die untersuchten Mundhöhlenkarzinome wiesen eine dem Gesamtkollektiv ähnliche Verteilung der Lymphknotenmetastasen auf.

Dagegen wiesen die Oropharynxkarzinome deutlich häufiger Lymphknotenmetastasen im N2- und N3-Status im Vergleich zum Gesamtkollektiv auf. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen waren deutlich seltener als im Gesamtkollektiv zu beobachten.

Noch häufiger metastasierten Hypopharynxkarzinome mit 71 %. Der Anteil von Lymphknotenmetastasen des N2- und N3-Status war etwas höher als im Gesamtkollektiv. Ganzer et al. (1982) beobachteten in ihrem Patientenkollektiv mit ausschließlich Hypopharynxkarzinomen eine etwas niedrigere Lymphknotenmetastasierungsrate von 59 %. Die beobachtete Verteilung der Lymphknotenmetastasen mit einer Häufung bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen entsprach den Angaben von Ganzer et al. (1992) und Iro und Waldfahrer (1996).

Im Unterschied zu den anderen Tumorlokalisationen zeigten die Patienten mit einem Larynxkarzinom den höchsten Anteil an metastasenfreien Lymphknoten (77 %). Während lediglich 5 % einen N1- und 18 % einen N2-Lymphknotenstatus aufwiesen, wurde ein N3-Status nicht beobachtet. Eine Ursache dafür war der große Anteil an T1- und T2-Glottiskarzinomen (46 % der Larynxkarzinome), die wegen des nur spärlich ausgeprägten Lymphgefäßsystems dieser Region seltener metastasieren (Werner et al., 1995).

Aus der Symbiose der T- und N-Klassifikation mit dem Status der Fernmetastasierung (im untersuchten Kollektiv per definitionem M0) ergab sich das UICC-Stadium. Das UICC-Tumorstadium IV kam mit 59 % am häufigsten vor. Entsprechend dem vorher beschriebenen Metastasierungsverhalten der verschiedenen Tumoren und dem relativ häufigen Vorkommen größerer Tumoren (T3 und T4) fand sich bei den Oro- und Hypopharynxtumoren eine deutliche Häufung von Tumoren im Stadium IV. Bei den Mundhöhlen- und Larynxtumoren kamen Stadium I-III häufiger vor, wobei allerdings auch hier Stadium IV-Tumoren den größten Anteil ausmachten. Hart et al. (1995) untersuchten die Verteilung der Tumorstadien von Patienten mit Oropharynxkarzinomen in den Niederlanden. Auch hier kam das Tumorstadium IV am häufigsten vor; es folgten die übrigen Stadien mit abnehmender Häufigkeit.

8.1.2 Pathohistologische Einflussfaktoren

Die Verteilung der Tumoren nach dem pathohistologischen Differenzierungsgrad ergab eine Häufung der mit G2 und G3 klassifizierten Tumoren, während ein G1-Grading seltener diagnostiziert wurde. Das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung war unabhängig vom histologischen Differenzierungsgrad. Die von Hyckel (1985) beschriebene direkte Korrelation zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad und dem Ausmaß der Metastasierung in die regionären Lymphknoten (G1: 14 % pN+, G2: 68 % pN+, G3: 83 % pN+) konnte am untersuchten Kollektiv nicht nachvollzogen werden. Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem pathohistologischen Differenzierungsgrad und dem Auftreten von Lokalrezidiven. Dagegen traten Regionalrezidive vorrangig bei G2- und G3-Tumoren auf. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten jedoch nur Tendenzen abgeleitet werden.

Ein ECS der Lymphknotenmetastasen, d. h. Überschreitung der Lymphknotenkapsel in die Halsweichteile durch das metastatische Gewebe als ungünstiger Prognosefaktor, wurde bei 9 % der Patienten durch den Pathologen beschrieben. In Abhängigkeit vom Ausmaß der lymphogenen Metastasierung fand sich eine Zunahme des Auftretens des ECS mit steigendem N-Status. Das Auftreten von ECS war unabhängig vom Grading. Bei Betrachtung von ECS in Bezug zur Primärtumorgroße (pT) zeigte sich ein Anstieg von ECS mit zunehmender Primärtumorgroße. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten hier jedoch nur Tendenzen beschrieben werden, die gegebenenfalls mit zahlenmäßig größeren Studien weiter untermauert werden könnten. Grandi et al. (1985) und Hirabayashi et al. (1991) wiesen in ihren Untersuchungen darauf hin, dass mit zunehmender Lymphknotengroße auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von ECS ansteigt.

Eine R0-Resektion war in jedem Fall das angestrebte Therapieziel. Bei 6 % der Patienten hatte die Operation allerdings eine R1-Resektion zum Ergebnis. Die anschließend angeratene Nachresektion wurde von den Patienten jedoch abgelehnt, da mit weiteren erheblichen funktionellen Einbußen zu rechnen gewesen wäre. Bei den Patienten mit einer R1-Resektion war die Lokalrezidiv-, Regionalrezidiv-, Zweittumor- und Fernmetastasenrate nicht signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit einer R0-Resektion. Zum Zeitpunkt des Betrachtungsendes waren 4 Patienten am Leben, 2 Patienten am Tumor und 1 Patient tumorunabhängig verstorben. Jones et al. (1996) fanden in ihrem Patientenkollektiv bei den Patienten mit einer R1-Resektion eine Tendenz zu vermehrter Bildung von Lokalrezidiven. Slootweg et al. (2002) beobachteten bei R1-resezierten Patienten ein vermehrtes Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven im Vergleich zu Patienten mit R0-Resektion,

schätzten jedoch den klinischen Einfluss als nahezu unbedeutend ein. In der vorliegenden Untersuchung konnte der eher geringe Einfluss des Resektionsstatus auf die Prognose der Patienten ebenfalls beobachtet werden, wobei das betrachtete Patientenkollektiv mit R1-Resektion sehr klein war. Zu dieser Beobachtung lassen sich in der Literatur nach einer Medline-Recherche keine vergleichbaren Arbeiten finden.

Eine Gefäßinvasion durch den Primärtumor konnte in 2 Fällen und eine perineurale Karzinose in einem Fall beobachtet werden. Da es sich hierbei um Einzelfälle handelte, wurde auf eine statistische Auswertung und weitere Betrachtung dieser Faktoren verzichtet. Conte et al. (1989) beobachteten bei Patienten mit perineuraler Karzinose ein signifikant schlechteres Überleben als bei Patienten ohne diesen Faktor. Perineurales Wachstum wird als Marker für ein aggressives Tumorwachstum und Metastasierungsverhalten angesehen. Magnano et al. (1997) beobachteten, dass perineurale Karzinose, Gefäßinvasion durch den Tumor und Grading 3 für ein signifikant erhöhtes Risiko einer Lymphknotenmetastasierung stehen. Der eine Patient mit perineuraler Karzinose und ein Patient mit Gefäßinvasion durch den Tumor entwickelten keine Regionalrezidive und waren zum Therapieabschluss tumorfrei am Leben. Der andere Patient mit Gefäßinvasion durch den Tumor entwickelte Fernmetastasen der Lunge und Leber und verstarb 19 Monate nach Therapieabschluss an diesen.

8.1.3 Postoperativer Verlauf der Tumorerkrankung

Einen wichtigen prognostischen Faktor für die Kopf-Hals-Karzinome stellt das Auftreten eines Lokalrezidives dar. Bei 18 Patienten wurden im weiteren Verlauf je ein und bei zwei Patienten zwei Lokalrezidive diagnostiziert. Das entsprach einer Inzidenz von 18 %. Im Durchschnitt traten die Lokalrezidive 8,8 Monate nach Therapieabschluss auf. Alle Lokalrezidive wurden in den ersten 2 postoperativen Jahren diagnostiziert. Die Inzidenz von Lokalrezidiven war bei T1- und T2-Tumoren mit 7 % etwas geringer als bei den T3- und T4-Tumoren mit einer Inzidenz von 11 %. Der Lymphknotenstatus und ECS hatten keinen Einfluss auf die Entstehung von Lokalrezidiven. Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen entwickelten am häufigsten Lokalrezidive (28 %) während Patienten mit einem Hypopharynx- oder Larynxkarzinom nur in 14 bzw. 15 % der Fälle Lokalrezidive bekamen. 18 % der Patienten mit Oropharynxkarzinomen entwickelten ein bzw. zwei Lokalrezidive. Patienten ohne Bestrahlung im ehemaligen Primärtumorgebiet entwickelten mehr als doppelt so häufig wie Patienten mit Bestrahlung Lokalrezidive.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte keinen statistisch nachweisbaren Einfluss von Grading oder R-Status auf die Ausbildung eines oder mehrerer Lokalrezidive. Der Einfluss früherer

HNO-Tumoren auf die Entstehung eines Lokalrezidives wird unter 9.2 beschrieben. Leemans et al. (1994) fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass ein Großteil der Lokalrezidive innerhalb des ersten postoperativen Jahres und der restliche Teil innerhalb des zweiten postoperativen Jahres auftrat. Sie fanden eine Inzidenz von 5 % bei den T1- und T2-Tumoren und von 16 % bei den T3- und T4-Tumoren. Diese Arbeitsgruppe konnte keinen Zusammenhang zwischen der Primärtumorlokalisation, weniger als 3 positiven Lymphknoten, ECS, postoperativer Radiotherapie und der Ausbildung von Lokalrezidiven finden. Demgegenüber fanden Kramer et al. (1986) eine statistisch signifikante Abhängigkeit der lokalen Tumorfreiheit vom N- und T-Status sowie Karnofsky-Index und Primärtumorlokalisation. Im hier untersuchten Patientenkollektiv traten Lokalrezidive häufiger bei großer Tumorausdehnung, Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und bei Patienten ohne Bestrahlung der ehemaligen Primärtumorregion auf, es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor. Eckel (1993) untersuchte ein Patientenkollektiv mit Larynxkarzinomen, das laserchirurgisch therapiert wurde, bezüglich des Verteilungsmusters der lokoregionären Rezidive. Auch hier trat die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre auf. Die meisten lokalen und regionären Rezidive wurden nach Behandlung von supraglottischen und subglottischen Karzinomen gefunden; die Lokalrezidive waren häufig in der vorderen Kommissur der Glottis lokalisiert. Donath (2001) beobachtete eine besonders hohe Lokalrezidivfrequenz mit 25-48% bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven sind der Typ des endophytischen Tumorwachstums, das Muster des invasiven Wachstums und die Infiltrationstiefe (Kirita et al., 1994). Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv traten Lokalrezidive häufig bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auf. Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen lag keine statistische Signifikanz vor. Es ist anzunehmen, dass einige Tumorlokalisationen wegen bestimmter anatomischer Besonderheiten (ausgeprägtes Lymphkapillarnetz, enge räumliche Lage zu Nachbarstrukturen) die Ausbildung von Lokalrezidiven im Vergleich zu anderen begünstigen. Roland et al. (1991) beobachteten eine gering erhöhte Lokalrezidivrate bei niedrig differenzierten Plattenepithelkarzinomen von 27 % im Vergleich zu 25 % bei hochdifferenzierten. Diese Tendenz konnte in den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden. Stell (1991) konnte nachweisen, dass die Prognose sich verbesserte, wenn der Zeitraum zwischen Therapie und 1. Tumorrezidiv sehr groß war. Die Prognose soll sich drastisch verschlechtern, wenn ein Patient ein Lokalrezidiv entwickelt und im Primärtumorgebiet eine postoperative Radiatio erfolgte (Regine et al., 1997). Trotti et al. (1998) beobachteten eine Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der

Größe des Zeitintervalls zwischen Operation des Primärtumors und postoperativer Strahlentherapie; die Lokalrezidivrate stieg nach ihren Untersuchungen auf 45 %, wenn zwischen Operation und Bestrahlung mehr als 4 Wochen lagen. Das Auftreten eines Lokalrezidivs verschlechtert die Prognose erheblich. Beim untersuchten Patientenkollektiv waren zum Studienende 90 % der Patienten mit einem Lokalrezidiv ihrem Tumorleiden erlegen.

Neben den Rezidiven im ehemaligen Primärtumorgebiet bestimmen die Rezidive in den Halslymphknoten den weiteren Verlauf. Ein oder mehrere Rezidive im zervikalen Lymphabflussgebiet entwickelten 17 Patienten; bei 4 Patienten wurden 2 und bei einem Patienten 4 Regionalrezidive diagnostiziert. Dies entsprach einer Inzidenz von 15 %. Im Durchschnitt traten die Regionalrezidive 10,6 Monate nach Therapieabschluss auf. Patienten mit mehreren Regionalrezidiven überlebten statistisch signifikant kürzer als Patienten mit nur einem Regionalrezidiv. In der statistischen Auswertung war kein Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf die Regionalrezidivrate nachweisbar. Bei 10 % der Patienten mit dem histologischen Differenzierungsgrad G1, 20 % der Patienten mit G2, 11 % der Patienten mit G3 und 0 % der Patienten mit G4 wurden regionale Rezidive diagnostiziert. Hier ist die sehr kleine Gruppengröße mit G1 und G4 zu beachten, sodass man hier nur von Tendenzen sprechen kann. Regionalrezidive traten bei 16 % der Patienten mit N0, 22 % mit N1, 12 % mit N2 und 25 % mit N3 auf. Eine Ursache für das Auftreten von Regionalrezidiven bei Patienten mit N0 war, dass bei 3 Patienten keine Neck dissection und keine Radiatio der Lymphabflüsse erfolgte, da kein Anhalt für Metastasierung und demzufolge kein pN0 vorlag. Bei anderen Patienten mit pN0 entwickelte sich ein Lokalrezidiv. Dies führte zu einer Metastasierung in für Regionalrezidive atypische Lymphknoten. In einem Fall mit pN0 entwickelte sich ein Regionalrezidiv in einem Lymphknoten in der Supraclavikulargrube, ohne dass ein Lokalrezidiv vorausgegangen war. In der Literatur wird die Anwendung der elektiven Neck dissection, elektiven Bestrahlung der Lymphabflüsse bzw. „wait and see“ policy bei Patienten mit N0 kontrovers diskutiert (Steiner und Hommerich, 1993). Die Entscheidung hängt z.B. von der Therapie des Primärtumors und den Wünschen und der Compliance des Patienten ab. Nachteile der elektiven Strahlentherapie der Lymphabflüsse sind das Risiko einer Strahlenreaktion der Haut und damit zusätzliche Belastung des Patienten, eingeschränkte Therapieoptionen bei späteren Zweittumoren im oberen Aerodigestivtrakt und Schädigung der Speicheldrüsen. Ein Nachteil der elektiven Neck dissection ist die Beeinträchtigung der immunologischen Kompetenz durch Beseitigung einer natürlichen Barriere gegen die Absiedelung von Tumorzellen z.B. bei einem später

auftretenden Lokalrezidiv oder Zweittumor. Die Alternative, das „wait and see“-Verhalten wie es bei den vorher angeführten Patientenbeispielen angewandt wurde, birgt das Risiko, okkulte Metastasen zu belassen. Die Entscheidung, welche Therapie bei einem N0 indiziert ist, muss individuell in Abhängigkeit vom Alter, dem Allgemeinzustand und der Compliance des Patienten sowie der Primärtumorlokalisation und Therapie des Primärtumors getroffen werden.

Das Auftreten eines ECS hatte keinen Einfluss auf die Ausbildung von Regionalrezidiven. 26 % der Patienten ohne und 11 % der Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflussgebiete entwickelten regionale Rezidive, d.h. Patienten ohne Bestrahlung der Lymphabflüsse entwickelten mehr als doppelt so häufig Regionalrezidive wie Patienten mit Bestrahlung. Bei 18 % der Patienten ohne und 15 % der Patienten mit durchgeführter Neck dissection wurden im weiteren Verlauf Regionalrezidive diagnostiziert. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokal- und Regionalrezidiven konnte nicht nachgewiesen werden. Snow et al. (1982) berichteten, dass Patienten mit einem N3-Status ein doppelt so hohes Risiko (30 %) haben, ein Regionalrezidiv zu erleiden, wie Patienten mit einem N1-Status (15 %). ECS soll der bedeutendste prognostische Faktor für das Auftreten von Regionalrezidiven sein. Ein hoher Malignitätsgrad, ansteigendes T und ein stattgehabtes Lokalrezidiv vor der Neck dissection sollen das Risiko, ein Regionalrezidiv zu erleiden, ebenfalls erhöhen. Pearlman et al. (1979) postulierten eine sehr schlechte bis fatale Prognose für Patienten mit einem Regionalrezidiv nach durchgeführter radikaler Neck dissection. Kehrl et al. (1998) fanden heraus, dass bei Vorhandensein von mindestens einem Kapseldurchbruch das Risiko eines Regionalrezidivs um mehr als das Sechsfache erhöht sei. Auch Hirabayashi et al. (1991) wiesen darauf hin, dass Lokal- und Regionalrezidive gehäuft bei Patienten mit ECS auftreten. In der vorliegenden Studie konnte keine erhöhte Regionalrezidivrate bei ECS nachgewiesen werden. Der Lymphknotenstatus, das pathohistologische Grading, die Primärtumorlokalisation und Primärtumorgroße zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Regionalrezidivrate. Es waren nur Tendenzen erkennbar. Zum Studienende waren 29 % der Patienten mit einem oder mehreren Regionalrezidiven am Leben.

Fernmetastasen traten bei 7 Patienten durchschnittlich 13,6 Monate nach Diagnosestellung auf. Dies entsprach einer Inzidenz von 6 %. Patienten mit T1-Tumoren entwickelten keine Fernmetastasen. T2- bis T4-Tumoren waren in ähnlicher Häufigkeit mit Fernmetastasen assoziiert. Bezogen auf die Tumorlokalisationen entwickelten Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom (14 %) deutlich häufiger und mit einem Larynxkarzinom (3 %) seltener Fernmetastasen. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich eine Abhängigkeit vom

Ausmaß der lymphogenen Metastasierung. Bei allen 7 Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickelten, wurden zu Therapiebeginn Lymphknotenmetastasen (pN2) und zum Teil ECS diagnostiziert. Patienten mit einem ECS der Lymphknotenmetastasen entwickelten häufiger Fernmetastasen als Patienten ohne ECS. Alle Patienten mit Fernmetastasen entwickelten im weiteren Verlauf weder Lokal- noch Regionalrezidive. Die Fernmetastasen waren in der Mehrzahl der Fälle in der Leber lokalisiert, am zweithäufigsten in der Pulmo und nur einmal ossär. In der Lunge kamen Fernmetastasen nur 1-mal und in der Leber 2-mal isoliert vor. In 3 Fällen traten Fernmetastasen in Lunge und Leber und in einem Fall in Leber und Knochen gleichzeitig auf. Goodwin (2001) fand bei seinen Untersuchungen von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom eine Inzidenz von 15-20%, meist bei Patienten mit stark fortgeschrittener Krankheit, multiplen Lymphknotenmetastasen, Lymphknotenmetastasen im unteren Halsbereich und dem Auftreten von Lokal- und Regionalrezidiven. Andere Autoren (Merino et al., 1977; Shaha et al., 1984; Holsinger et al., 2000; Betka, 2001) geben für die Fernmetastasierung bei Oropharynxkarzinomen Inzidenzen von 8 % bis 18 % an. Die Inzidenz für Fernmetastasen bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom lag im hier untersuchten Patientenkollektiv bei 8 %. Für Larynx- und Hypopharynxkarzinome gab Spector (2001) eine Inzidenz von 8,5 % an; T3 und T4, Lymphknotenmetastasen, Primärtumor im Hypopharynx und lokoregionäre Rezidive wurden auch hier als Risikofaktoren für Fernmetastasierung angegeben. In der vorliegenden Studie lag eine Inzidenz von 6 % für Hypopharynx- (14 %) und Larynxkarzinome (3 %) zusammen vor. Die Primärtumorgröße (T3 und T4) und -histologie, Lymphknotenmetastasierung sowie Lokal- und Regionalrezidive werden von anderen Autoren (Berger and Fletcher, 1971; Jäkel und Rausch, 1999; Buckley et al., 2001; Ferlito et al., 2001a, 2001b) ebenfalls als Risikofaktoren für Fernmetastasierung angegeben. Betka (2001) hat die Angaben in der Literatur zum Auftreten von Fernmetastasen ausgewertet und klinische den Autopsiestudien gegenübergestellt. Die Inzidenz von Fernmetastasen in den Autopsiestudien war 2-3-mal höher als in den klinischen Studien. Nach den Autopsiestudien ist die Lunge in 71 %, die Leber in 36 % und die Knochen in 15 % betroffen. Die klinischen Studien geben die Fernmetastaseninzidenz bei der Lunge mit 54 %, bei den Knochen mit 22 % und bei der Leber mit 10 % an. Lymphknotenmetastasen, ECS und Hypopharynxkarzinome waren im hier untersuchten Patientenkollektiv mit einem hohen Risiko verbunden, Fernmetastasen zu entwickeln. Die Größe des Primärtumors und das Auftreten eines Lokal- bzw.

Regionalrezidivs erwiesen sich in dieser Studie nicht als Risikofaktoren für Fernmetastasierung.

Zweittumoren traten bei 13 % der hier untersuchten Patienten auf. Sie wurden durchschnittlich 20,5 Monate nach dem Primärtumor diagnostiziert. Dabei handelte es sich um 3 synchrone (< 6 Monate nach Diagnosestellung Indextumor) und 11 metachrone (> 6 Monate) Zweittumoren. Die häufigste Zweittumorlokalisation war der HNO-Bereich (36 % der Fälle); dann folgten Ösophagus, Lunge/Bronchien und andere Lokalisationen mit je 21 %. Wie aus der Literatur bekannt ist, treten Zweittumoren typischerweise im selben Organ bzw. Organsystem wie der Primärtumor auf. In dem untersuchten Gebiet handelte es sich um den Respirations- bzw. oberen Verdauungstrakt. So sollen Panosetti et al. (1989) zufolge die Zweittumoren einer respiratorischen Achse (Larynx-Lunge) bzw. einer digestiven Achse (Pharynx-Ösophagus) folgen. Im untersuchten Patientenkollektiv war eine derartige Tendenz nicht nachweisbar. Licciardello et al. (1989) beobachteten, dass synchrone Zweittumoren häufiger im Kopf-Hals-Bereich wie z. B. Mundboden zu finden sind, während metachrone Zweittumoren meist in Ösophagus oder Lunge lokalisiert sind. Dieses Verteilungsmuster der Zweittumoren traf auf das hier betrachtete Patientenkollektiv nicht zu; Zweittumoren des HNO-Bereiches, der Lunge/Bronchien und des Ösophagus traten synchron als auch metachron auf. In der Literatur wurde die Inzidenz von Zweittumoren mit 6 % bis 30 % angegeben (Derrick et al., 1980; Gluckman et al., 1980; Shapsay et al., 1980; Snow und de Vries, 1987; Jones et al., 1995). Die Inzidenz war im untersuchten Patientenkollektiv mit 13 % verhältnismäßig gering. Snow und de Vries (1987) schätzen das Auftreten von Zweittumoren als prognostisch sehr ungünstig ein, da diese häufig in der Therapie schwer zugänglichen Lokalisationen bzw. in bereits vorbehandelten Regionen auftreten. Laut den Autoren soll daher das Augenmerk auf Prävention und Frühdiagnose gelegt werden. Dazu gehört besonders das Einstellen bzw. die Verminderung des Nikotinkonsums, der nachweislich das Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, erhöht (Moore, 1971; Brugère et al., 1986). Es gibt jedoch auch Autoren wie Jones et al. (1995), die eine Verringerung des Risikos einen Zweittumor bei Einstellung des Rauchens zu entwickeln, widerlegen. Als weitere präventive Maßnahme gilt ein hoher Obst-und Gemüsekonsum (Day et al., 1994a). Die Chemoprävention mit bestimmten Retinoiden (Hong et al., 1990) und Vitamin E (Gridley et al., 1992) gilt ebenfalls als vielversprechend. Laut Jones et al. (1995) traten Zweittumoren häufiger bei Patienten auf, die ihren Indextumor in einem jüngeren Alter entwickelten und einen niedrigen Lymphknotenstatus aufwiesen. Im hier untersuchten Patientenkollektiv konnte kein Zusammenhang von Alter und Lymphknotenstatus beim

Indextumor und dem Auftreten von Zweittumoren nachgewiesen werden. Day et al. (1994b) zeigten mit ihren Untersuchungen, dass das Risiko an einem Zweittumor zu erkranken, mit zunehmender Zeitspanne zur Diagnose des Index Tumors ansteigt.

Frühere Tumoren des oberen ADT, d. h. Tumoren, die zu einem früheren Zeitpunkt in einer anderen Region des Kopf-Hals-Bereiches diagnostiziert und therapiert wurden, konnten bei 8 % der Patienten (9 Fälle) anamnestisch eruiert werden. Drei Patienten waren bereits wegen ihres früheren Tumors im oberen ADT chirurgisch, zwei kombiniert chirurgisch/radiotherapeutisch, zwei rein radiotherapeutisch und zwei radiochemotherapeutisch behandelt worden. Am Studienende waren zwei Patienten, darunter ein rein operativ und ein kombiniert operativ/radiologisch vorbehandelter Patient, tumorfrei am Leben und 7 Patienten tumorabhängig verstorben. Die Fallzahl dieser Gruppe war zu gering, um den Einfluss früherer Therapieformen auf das tumorbezogene Überleben ableiten zu können.

8.2 Einfluss klinischer und pathohistologischer Faktoren auf den Verlauf

Das tumorbezogene Überleben des Gesamtkollektivs war mit 75 % (2 Jahre) und 52 % (5 Jahre) relativ gut. Eine Erklärung für dieses gute tumorbezogene Überleben des Gesamtkollektivs sind die Einschlusskriterien (Operabilität/Kurativität des Tumors und der Lymphknotenmetastasen, keine Fernmetastasen) für diese Studie. Dies führte zu einer Selektion der Patienten mit einer per se besseren Prognose ihres Tumorleidens.

Larynxkarzinome zeigten in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse die günstigste Überlebenskurve. Die Ursache dafür war ein hoher Anteil von niedrigen T- (T1 und T2) und N-Stadien (77 % N0) und folglich Tumorstadien I und II bei den Larynxkarzinomen. Charakteristisch für diese Tumorlokalisation ist das relativ frühe Auftreten von Symptomen. Unter den Larynxkarzinomen hatten die Glottiskarzinome den größten Anteil mit dem typischen Symptom der Heiserkeit und einem charakteristischerweise in der Glottisregion sehr spärlich ausgebildeten Lymphgefäßnetz (Werner et al., 1995). Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen hatten die schlechteste Überlebenskurve verbunden mit einem hohen Anteil von Tumorstadien II bis IV. Diese Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. Laut Ganzer (1992) sinken die Heilungsaussichten bei gleichem Primärtumor mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen um durchschnittlich 50 % gegenüber N0. Diese Beobachtung könnte auch eine Rolle für die günstigere Überlebenskurve der Patienten mit Larynxkarzinomen gegenüber Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinomen spielen.

Die Kaplan-Meier-Überlebensanalysen von T- und N-Klassifikation erwiesen sich als nicht statistisch signifikant. Tendenziell zeigten Patienten mit T4-Tumor das schlechteste tumorbezogene Überleben während T1 bis T3 keine Tendenzen erkennen ließen. Eine Erklärung für den nicht signifikanten Einfluss der lymphogenen Metastasierung auf das tumorbezogene Überleben könnte die relativ kleine Größe der N1-Gruppe gegenüber der N0- und N2/N3-Gruppe sein.

Patienten mit einem Tumorstadium I zeigten in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse einen tendenziell besseren Verlauf als Patienten mit Stadium II oder III. Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit Tumorstadium IV.

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich für Patienten mit G2 eine bessere Prognose als für Patienten mit G3 und G4. G1-Tumoren schnitten etwas schlechter als G2-Tumoren ab. Hierbei muss jedoch die geringe Patientenzahl des G1-Kollektivs beachtet werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für G2 bei 44 % und für G3/G4 bei 14 %. Dieses Ergebnis hatte nur tendenziellen Charakter, eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen. Hyckel (1985) beobachtete einen Zusammenhang zwischen dem höheren Grading und kürzeren tumorbezogenen Überleben. Die prognostische Aussagekraft des Grading ist bisher eher begrenzt, weil für die Beurteilung des histologischen Differenzierungsgrades verschiedene morphologische Kriterien herangezogen werden können und auch durch unterschiedliche Untersucher verschiedene Bewertungen entstehen können (Löbe und Quade, 1982). Trotzdem bietet das Grading eine zusätzliche prognostische Einschätzungsmöglichkeit und individuelle Charakterisierung einer Karzinomerkrankung.

Die Unterschiede für Patienten mit und ohne ECS waren in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nicht statistisch signifikant. Das 3-Jahres-Überleben betrug bei Patienten ohne ECS 69 % und mit ECS 29 %. Beim 5-Jahres-Überleben wurde der Trend noch deutlicher; Patienten ohne ECS:35 % und mit ECS:0 %. Andere Autoren (Waldfahrer et al., 2002) konnten in ihren Untersuchungen einen signifikant negativen Einfluss auf das tumorbezogene Überleben nachweisen. In dieser Studie handelte es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv, sodass darin die Ursache für den nicht signifikanten Einfluss von ECS auf das tumorbezogene Überleben liegen könnte.

Das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Frühere Tumoren des oberen ADT erwiesen sich in der Kaplan-Meier-Analyse als prognosebestimmender Faktor. Patienten ohne frühere Tumoranamnese hatten signifikant bessere Überlebenschancen als Patienten mit früherer Tumorerkrankung. Die 2-Jahres-

Überlebensrate betrug bei Patienten ohne früheren Tumor des oberen ADT 80 % und mit 33 %; 5 Jahre überlebten 56 % der Patienten ohne und 0 % der Patienten mit früherem Tumor des oberen ADT. Die Cox-Regressions-Analyse zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss früherer Tumoren des oberen ADT auf die Prognose der Patienten. Dies ließ die Vermutung zu, dass Mängel in der körpereigenen Abwehr zur Entwicklung multipler Tumoren führen können. Wahrscheinlich ist bei diesen Patienten eine höhere Mutationsbereitschaft der Zellen vorhanden oder DNA-Reparaturmechanismen arbeiten nicht so effektiv. Copper et al. (1995) wiesen darauf hin, dass die genetische Disposition das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches zu erkranken, in bisher unterschätztem Maße beeinflusst. Snow et al. (1982) konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass für Verwandte ersten Grades von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes ein 3,5fach erhöhtes Risiko besteht, an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes oder der Lunge zu erkranken; für Zwillinge besteht ein 146fach erhöhtes Risiko, an einem solchen Tumor zu erkranken (Maier et al., 2002). Hier kommt die Bedeutung biologischer Parameter (p53-Mutation, PCNA- und MIB1-Scores) zum Ausdruck, die für die Einschätzung der Prognose von großer Bedeutung sind (Welkoborsky et al., 1999). Koscielny (2001) zeigte in seinen Untersuchungen Zusammenhänge zwischen p16-Inaktivierung und niedrigerer Lokal-/Regionalrezidivrate sowie Telomeraseaktivität und erhöhter Lymphknotenmetastasierung auf.

Bei der Betrachtung von T-Status, Grading und R-Status in Hinblick auf die Entstehung von Lokalrezidiven zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Tendenziell traten Lokalrezidive am zeitigsten und häufigsten bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen auf. Statistische Signifikanz lag nicht vor. In der Literatur (Leemans et al., 1994) wird der Faktor Primärtumorlokalisation ebenfalls als nicht prognostisch relevant für die Lokalrezidiventstehung angesehen, während T-Status 3 und 4 mit höheren Lokalrezidivraten assoziiert werden. Die Beobachtung, dass höhere T-Status mit höheren Lokalrezidivraten einhergehen, konnte mit der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Der Resektionsstatus hatte im untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Lokalrezidiven. Die Randschnitte zeigen jedoch immer nur einen kleinen Ausschnitt der Tumorumgebung, die vom Pathologen beurteilt werden kann. Das Beibehalten der Rauchgewohnheiten soll laut einer Untersuchung von Brakenhoff et al. (2000) einen Einfluss auf die Lokalrezidiventstehung haben. Diese Beobachtung konnte anhand der hier vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

Lokalrezidive traten vermehrt bei Patienten mit früherem Tumor des oberen ADT auf. Es lag statistische Signifikanz vor. In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass das Auftreten von früheren Tumoren des oberen ADT das Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, um den Faktor 5,9 erhöhte.

Die Untersuchung des Einflusses von N-Status, ECS, R-Status und Grading auf die Entwicklung von Regionalrezidiven erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. In der Literatur (Snow et al., 1982; Ferlito et al., 2002) wurde ein signifikanter Einfluss von N3-Status, ECS und niedrigem Grading für das Auftreten von Regionalrezidiven angegeben. In dieser Studie waren diese Faktoren nicht statistisch signifikant, jedoch waren Tendenzen in dieser Richtung erkennbar. Eine Ursache dafür, dass in dieser Studie kein signifikanter Einfluss von N3, ECS und G3/G4 auf die Regionalrezidiventstehung vorlag, könnte in den relativ kleinen Patientengruppen begründet sein.

In der Cox-Regressions-Analyse fand sich kein signifikanter Faktor für das Auftreten von Regionalrezidiven.

Die Häufigkeit des Auftretens von Zweittumoren nahm mit steigendem Grading zu. Es lag keine statistische Signifikanz vor. Tendenziell traten Zweittumoren am häufigsten bei Hypopharynxkarzinomen auf. Auch früher stattgehabte Tumoren des oberen ADT hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Zweittumoren.

8.3 Einfluss der Art der operativen Therapie

Die Auswertung erfolgte an einem Kollektiv aus der klinischen Routine ohne Randomisation, um den Therapieerfolg bzw. –misserfolg des angewandten Therapieschemas kritisch betrachten zu können. Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurden alle 111 Patienten chirurgisch mit kurativem Ziel therapiert. 78 Patienten wurden zusätzlich postoperativ bestrahlt. 33 Patienten wurden der alleinigen operativen Therapie zugeführt. Die chirurgischen Verfahren setzten sich aus Operation mit dem CO₂-Laser (39 Fälle) und konventionell chirurgischen Verfahren (72 Fälle) zusammen. Die konventionell chirurgischen Verfahren teilten sich wie folgt auf: Laryngektomie (23 Fälle), laterale Pharyngotomie (22 Fälle), transorale Tumorexstirpation (13 Fälle), transzervikale Resektion von Mundhöhlentumoren (9 Fälle), mediane Pharyngotomie (3 Fälle), laterale Rhinotomie (1 Fall) und Kehlkopfteilresektion von außen (1 Fall). Eine häufig und kontrovers diskutierte Frage ist, ob bei der Tumorsektion mittels CO₂-Laser die Tumorfreiheit der Resektionsränder vom Operateur und Pathologen sicher eingeschätzt werden kann. Deshalb wurde das Auftreten von Lokal- und Regionalrezidiven nach laserchirurgischer und

konventionell chirurgischer Therapie in diesem Kollektiv untersucht. Die statistische Auswertung ergab keine signifikant höheren Lokal- und Regionalrezidivraten bei laserchirurgisch operierten Patienten im Vergleich zu den konventionell chirurgisch versorgten Patienten. Für das laserchirurgische Vorgehen spricht ein weitestgehender Organ- und Funktionserhalt, was dem Ziel einer schnellen Rehabilitation und nur kurzen Hospitalisation zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten entgegen kommt (Bootz, 1997). Bei der CO₂-Laserapplikation kommt es zu einem Verschluss der Lymphgefäße und einer Verzögerung der Ausbildung des Lymphgefäßnetzes im Wundgebiet (Werner, 1995). Die lymphogene Metastasierung stellt ein komplexes Geschehen dar. Die Beobachtungen von Werner lassen jedoch die Vermutung zu, dass bei der Laserchirurgie die Streuung von Tumorzellen in das Lymphgefäßsystem eher unwahrscheinlich ist. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse ist der Beweis für eine geringere Regionalrezidivrate nach Laserchirurgie in weiteren Studien noch zu erbringen. Die Ergebnisse im untersuchten Patientenkollektiv zeigten keine erhöhte Regionalrezidivrate nach konventioneller gegenüber Laserchirurgie. Jedoch war das Patientenkollektiv, das mit dem CO₂-Laser operiert wurde, etwa nur halb so groß wie das Patientenkollektiv, das konventionell chirurgisch versorgt wurde, sodass in weiteren Studien das Rezidivverhalten nach Laserchirurgie untersucht werden sollte. Die Entscheidung für eine Operation mit dem CO₂ erfolgte in Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe des Primärtumors, sodass eine Selektion von Tumoren mit positiver Prognose vorlag und die weit ausgedehnten Tumoren in die Gruppe der konventionellen Chirurgie fielen. Aufgrund niedrigerer Komplikationsraten und guter Wundheilung nach Laserchirurgie kann die Strahlentherapie in der Regel schneller als nach konventionell chirurgischen Eingriffen angeschlossen werden (Steiner und Ambrosch, 1997). Auch Gudziol (2000) favorisiert eine „Chirurgie nach Maß“ mit dem CO₂-Laser bei gegebener Indikation, weil das Schicksal der Patienten letztendlich durch die oft nicht mehr beherrschbare Metastasierung und nicht durch das radikalchirurgischste Vorgehen entschieden wird. Eckel (1993) untersuchte das Auftreten lokoregionärer Rezidive nach transoraler Laserchirurgie von Kehlkopfkarcinomen. Er weist darauf hin, dass bei Karzinomen im Bereich der vorderen Stimmlippenkommissur gehäuft das Auftreten von Lokalrezidiven beobachtet wurde und aufgrund der anatomischen Gegebenheiten die Laserchirurgie in diesem Bereich nur bedingt anwendbar ist. Als klassische Indikation zur Laserchirurgie gelten das Carcinoma in situ und T1-Karzinome der Glottis (Jahnke, 1992). Kontrovers wird die Empfehlung diskutiert, in ausgewählten Fällen T2-Karzinome der Glottis und Subglottis laserchirurgisch zu behandeln, um eine Laryngektomie zu vermeiden (Eckel et al., 1992). Frühe supraglottische Karzinome

(T1, T2) sind in ausgewählten Fällen, wenn der präepiglottische Raum nicht befallen ist, ebenfalls für die transorale Laserchirurgie geeignet (Zeitels et al., 1990). Ambrosch und Steiner (1997) sehen die Grenzen der Laserchirurgie allein durch die Nicht-Einstellbarkeit des vom Tumor befallenen Organbereichs oder zu erwartenden postoperativ persistierenden Schluckstörungen, eventuell in Kombination mit Aspiration, gesetzt und nicht operationstechnisch. Es steht natürlich außer Frage, dass die Laserchirurgie nur von erfahrenen Chirurgen angewandt werden sollte, die die Tumorausdehnung kritisch einschätzen und in jedem einzelnen Fall zwischen konventioneller und Laserchirurgie entscheiden.

Eine postoperative Bestrahlung im ehemaligen Primärtumorgebiet wurde bei 78 (70 %) Patienten durchgeführt. Die Indikation zur Radiatio wurde in Abhängigkeit von der Primärtumorgröße, dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung, dem pathohistologischen Befund (ECS, Grading, Infiltration von lymphatischen, vaskulären und neuronalen Strukturen) in einer gemeinsamen Visite von HNO- und radiologischen Fachkollegen gestellt.

T1-Tumoren wurden nur in 3 Fällen bestrahlt, wobei die lymphogene Metastasierung die Indikation zur postoperativen Radiatio gab; ansonsten wurde nur chirurgisch therapiert. 68 % der T2-Tumoren wurden kombiniert operativ-strahlentherapeutisch behandelt; 32 % der T2-Tumoren wurden nur operativ angegangen. Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie wurde bei positivem Lymphknotenbefund oder der Infiltration von Nerven- oder Gefäßstrukturen bzw. lymphangischer Karzinomatose im Primärtumor gestellt. 83 % der T3-Tumoren wurden kombiniert operativ-strahlentherapeutisch behandelt; 17 % der T3-Tumoren, alle mit einem N0-Hals nach Neck dissection, wurden postoperativ nicht bestrahlt. Bei den T4-Tumoren wurde in 82 % der Fälle eine kombinierte Therapie durchgeführt. Bei 3 Patienten lag zum Aufnahmezeitpunkt bereits eine Vorbestrahlung der Primärtumorregion vor. Eine postoperative Bestrahlung der Lymphabflusswege mit 46 bis 60 Gy wurde bei 76 Patienten durchgeführt. In Fällen mit histologisch gesichertem ECS wurden die betroffenen Lymphknotenstationen mit höheren Dosen als beim Fehlen von ECS bestrahlt. 35 Patienten erhielten keine Bestrahlung der zervikalen Lymphabflüsse. 33 dieser Patienten waren mit N0 und 2 mit N2 eingestuft. Diese beiden Patienten hatten die empfohlene Strahlentherapie abgelehnt. Die verwandten Richtlinien bei der Entscheidung zwischen alleiniger operativer Therapie und kombiniert operativ-radiologischer Therapie der Kopf-Hals-Karzinome stimmten mit der in der aktuellen Literatur vertretenen Meinung überein. Nach Scherer und Sack (1996) werden ein rein operatives oder rein radiologisches Vorgehen bei T1-Tumoren,

ein kombiniert operativ-radiologisches Vorgehen bei T2-T3-Tumoren und ein individuelles Vorgehen bei T3-T4-Tumoren vorgeschlagen. Die Bestrahlung der Lymphabflüsse bei klinisch unauffälligen befallenen Halslymphknoten soll in Abhängigkeit von Größe, Sitz, Histologie und Grading des Primärtumors erfolgen. Die beiden Autoren befürworten ebenfalls eine Ergänzung der Neck dissection durch eine Bestrahlung bei ECS und multiplen befallenen Halslymphknoten. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (1999) wird ebenfalls in Abhängigkeit von der Primärtumoralokalisation, der Ausdehnung des Primärtumors und dem Lymphknotenbefall alleinige Radiotherapie, alleiniges chirurgisches oder kombiniertes Vorgehen empfohlen.

8.4 Ergebnisse der präoperativen klinischen und sonographischen Diagnostik im Vergleich zum postoperativen Befund

Die Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgt unter Nutzung der bildgebenden Diagnostik, wobei die Verfahren sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität erheblich unterscheiden.

Bei der Aufnahme in die Klinik erfolgte eine eingehende klinische Untersuchung mit Einschätzung der Tumorausdehnung und Palpation der Lymphabflusswege. Bei 94 Patienten wurden der pathohistologische und palpatorische Befund gegenübergestellt und statistisch ausgewertet. In 43 Fällen (46 %) stimmten palpatorischer und histologischer Befund überein. 12-mal (13 %) wurden mehr und 39-mal (41 %) weniger Lymphknoten getastet als histologisch nachgewiesen wurden. Die Sensitivität war mit 63 % relativ gering. Dies korrelierte auch mit der relativ hohen Zahl falsch negativer Befunde (22 %). Die Spezifität lag bei 79 %. Diese hohe Spezifität ging mit der verhältnismäßig geringen Anzahl von falsch positiven Befunden (9 %) konform. Die Treffsicherheit lag bei 69 %.

Alle 94 Patienten mit Neck dissection wurden einer B-mode-Sonographie der Halslymphknoten unterzogen. Bei 45 % fanden sich keine metastasenverdächtigen Lymphknoten. In 11 % der Fälle wurde ein, in 12 % zwei bis drei, in 1 % ein und in 32 % multiple suspekta Lymphknoten sonographisch dargestellt. Falsch negative Befunde lagen in 15 % der Fälle und falsch positive Befunde in 12 % der Fälle vor. Die Sensitivität betrug 73 % und die Spezifität 71 %. Die Treffsicherheit lag bei 72 %.

Diese Zahlen müssen jedoch differenziert betrachtet werden, da hier mit klinischen Daten gearbeitet wurde und im Sonographie-Befund die Grenzen zwischen entzündlich und metastatisch vergrößerten Lymphknoten fließend waren.

Das Grundproblem bei der bildgebenden Diagnostik von Lymphknotenmetastasen besteht im Fehlen sicherer Kriterien für eine Aussage zur Dignität von vergrößerten Lymphknoten (Bruneton and Normand, 1991).

Im klinischen Alltag gebräuchliche Zeichen sind die Lymphknotengröße (Lenz, 1990), der Quotient aus Lymphknotengröße und –breite (Eßer et al., 1998), die zentrale Hypodensität nach Kontrastmittelapplikation, das periphere Kontrastmittelenhancement, die Primärtumorlokalisation und die Erfahrung des Untersuchers mit der angewandten Untersuchungsmethode. Heppt et al. (1989) verglichen Palpation, B-mode-Sonographie, CT und MRT hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bei der Halslymphknotenmetastasen-Diagnostik. Es zeigte sich bei der präoperativen Lymphknotendiagnostik mit der B-mode-Sonographie und der CT die größte Treffsicherheit im Gegensatz zur Palpation und MRT. CT und B-mode-Sonographie zeigten hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte; Palpation und MRT zeichneten sich durch hohe Spezifität und niedrige Sensitivität aus. Eichhorn et al. (1987) beschrieben die Überlegenheit der B-mode-Sonographie bei der Lymphknotenmetastasendiagnostik gegenüber der Palpation besonders bei Lymphknoten mit einem Durchmesser unter 1,5 cm; 42 % aller nachgewiesenen Metastasen waren in Lymphknoten unter 1,0 cm lokalisiert. Die Arbeit von Bruneton et al. (1984) bestätigte diese Ergebnisse. Laut den Untersuchungen von Haels et al. (1986) wurde der N-Status bei der B-mode-Sonographie häufig zu hoch eingestuft. Es muß jedoch gesagt werden, dass bei dieser Untersuchung die klinische Untersuchung und nicht der histologische Befund als maßgeblich betrachtet wurde und die klinische Untersuchung den bildgebenden Verfahren (B-mode-Sonographie, CT, MRT) bei der N-Klassifikation weit unterlegen ist (Lell et al., 1999). Van den Brekel et al. (1991) gaben bei der Palpation bezogen auf die Halsseite ein Versagen von 32 % an; Sensitivität und Spezifität lagen bei 68 % und 67 %.

Therapeutische und prognostische Überlegungen werden meist vom Lymphknotenbefall abhängig gemacht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer weiteren Optimierung von Sensitivität und Spezifität bildgebender diagnostischer Verfahren, um Patienten einer gezielten Therapie zuführen und unnötige Operationen vermeiden zu können sowie die Verlaufkontrolle sicherer zu machen (Snow, 1998).

Insgesamt wurden in der Literatur höhere Werte für die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bei Palpation und B-mode-Sonographie angegeben als die in dieser Studie bestimmten. Problematisch für die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen war, dass die klinische Untersuchung von unterschiedlichen Ärzten mit

differentem fachlichen Ausbildungsstand in der klinischen Routine erfolgte. Dieser Fehler schlug sich in den verhältnismäßig niedrigen Werten nieder.

9 Schlussfolgerungen

- Die B-mode-Sonographie bietet eine wertvolle Ergänzung zur Palpation bei der präoperativen Lymphknotendiagnostik und Verlaufskontrolle.
- Die meisten Lokalrezidive entwickeln sich im ersten postoperativen Jahr. Deshalb ist besonders im ersten postoperativen Jahr eine engmaschige Kontrolle wichtig.
- Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom haben ein erhöhtes Risiko gegenüber Patienten mit einem Oropharynx-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinom, ein Lokalrezidiv zu entwickeln.
- Patienten ohne Bestrahlung des Primärtumorgebietes haben ein höheres Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, als Patienten mit Bestrahlung des Primärtumorgebietes.
- Patienten mit einem früheren Tumor im oberen Aerodigestivtrakt müssen besonders sorgfältig nachbetreut werden, weil bei ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, ein Lokalrezidiv zu entwickeln.
- Im ersten postoperativen Jahr entwickeln sich die meisten Regionalrezidive. In dieser Zeit ist eine enge Nachsorgeintervall besonders wichtig.
- Patienten ohne Bestrahlung und ohne Neck dissection haben ein höheres Risiko, ein Regionalrezidiv zu entwickeln.
- Je ausgedehnter die Lymphknotenmetastasierung ist, desto größer ist das Risiko für ECS.
- Patienten mit ECS müssen besonders engmaschig im Hinblick auf Fernmetastasen nachbetreut werden.
- Das Risiko Fernmetastasen und/oder Zweittumoren zu entwickeln, ist in den ersten 2 Jahren nach Therapieabschluss am größten. Regelmäßige Röntgenaufnahmen, ggf. ein KM-CT des Thorax beim ersten Verdacht auf Fernmetastasen bzw. Zweittumor ist in diesem Zeitraum besonders wichtig.
- Das Auftreten von Regionalrezidiven und Lokalrezidiven ist nicht mit einem erhöhten Risiko zur Fernmetastasierung verbunden.
- Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom haben ein erhöhtes Risiko, Fernmetastasen zu bilden.
- Bei gegebener Indikation ist der CO₂-Laser eine sichere Operationsmethode, ohne dass sich die onkologischen Behandlungsergebnisse von anderen Verfahren unterscheiden.

10 Literaturverzeichnis

1. Bartelink H, Breuer K and Hart G (1982) Radiotherapy of lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:983-989.
2. Berger DS and Fletcher GH (1971) Distant metastases following local control of nasopharynx, tonsillar fossa and base of the tongue. *Radiology* 100:141-143.
3. Betka J (2001) Distant metastases from lip and oral cavity cancer. *ORL* 63:217-221.
4. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB and Fraumeni Jr. JF (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48:3282-3287.
5. Bootz F (1997) Über die Qualität in der Tumorchirurgie des Kopf-Hals-Bereichs und die notwendige Abwägung von Umständen. *HNO* 45:1-6.
6. Bootz F, Breuninger H, Draf W, Ganzer U, Glanz H, Hagen R, Howaldt H-P, von Illberg C, Iro H, Maier H, Müller R-P, Mergenthaler H-J, Steiner W, Wendt G und Werner JA: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. AWMF (1999)
7. Brakenhoff RH, van Houten VMM, Tabor MP, Colnot DC, Nieuwenhuis EJC, Snow GB, Kummer JA, van Diest PJ and van den Brekel MWM: Biological Aspects of Recurrence and Metastases. In: 5th International Conference on Head and Neck Cancer, Proceedings on CD, San Francisco (2000).
8. van den Brekel MWM, Castelijns JA, Croll GA, Stel HV, Valk J, van der Waal I, Golding RP, Meyer CJLM and Snow GB (1991) Magnetic resonance imaging vs palpation of cervical lymph node metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:666-673.

9. Brownson RC and Chang JC (1987) Exposure to alcohol and tobacco and risk of laryngeal cancer. *Arch Environ Health* 42:192-196.
10. Brugère J, Guenel P, Leclerc A and Rodriguez J (1986) Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 57:391-395.
11. Bruneton J-N and Normand F: Cervical Lymph Nodes. In: Shah J (Hrsg.):Cervical lymph node metastases. Mosby-Verlag, St. Louis (1991) S.81-92.
12. Bruneton J-N, Roux P, Caramella E, Demard F, Vallicioni J and Chauvel P (1984) Ear, nose and throat cancer: Ultrasound diagnosis of metastases of cervical lymph nodes. *Radiology* 152:771-773.
13. Buckley JG, Ferlito A, Shaha AR and Rinaldo A (2001) The treatment of distant metastases in head and neck cancer-present and future. *ORL* 63:259-264.
14. Conte CC, Ergin MT, Ricci A and Deckers PJ (1998) Clinical and pathologic prognostic variables in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 157:582-584.
15. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP et al. (1995) Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:157-160.
16. Day GL, Shore RE, Blot WJ et al. (1994a) Dietary factors and second primary cancers: a follow-up of oral and pharyngeal cancer patients. *Nutr Cancer* 21:223-232.
17. Day GL, Blot WJ, Shore RE, Schoenberg JB, Kohler BA, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Austin DF, McLaughlin JK and Fraumeni Jr JF (1994b) Second cancer following oral and pharyngeal cancer: Patients' characteristics and survival patterns. *Oral Oncol Eur J Cancer* 30:381-386.

18. Derrick JH, Wagenfeld MB, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AWP and De Boer G (1980) Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 46:1883-1886.
19. Donabidian A (1980) The definition of quality and approaches to its assessment. In: *Exploration in quality assessments and monitoring*. Vol 1 Health Administration Press, Ann Arbor
20. Donath K: Biologische Grundlagen und Pathologie des Tumorrezidivs. In: Böttcher HD, Wendt TG und Henke M (Hrsg.): *Klinik des Rezidivtumors im Kopf-Hals-Bereich*. W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York (2001) S.1-6.
21. Donhuijsen K (1998) Histologisches Malignitätsgrading. *Dt Ärztebl* 95:A-2391-2395.
22. Eckel HE (1993) Topographische und klinisch-onkologische Analyse lokoregionärer Rezidive nach transoraler Laserchirurgie zur Behandlung von Kehlkopfkarzinomen. *Laryngorhinootologie* 72:406-411.
23. Eckel HE, Thumfart WF (1992) Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: Indications, techniques and preliminary results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:113-118.
24. Eichhorn T, Schroeder H-G, Glanz H und Schwerk WB (1987) Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation und Sonographie bei der Diagnose von Halslymphknotenmetastasen. *Laryngorhinootologie* 66:266-274.
25. Eßer D, Gudziol H und Koscielny S (1998) Diagnostische und therapeutische Konzepte bei unklaren Halsbeschwerden. *Ärztebl Thüring* 9:470-474.
26. Eßer D, Meyer W, Willeroth C und Motsch C (1994) Die Feststellung prognoserelevanter Faktoren bei Patienten mit einem Hypo- oder Oropharynxkarzinom. *HNO* 42:413-417.

27. Ferlito A, Rinaldo A, Buckley JG and Mondin V (2001a) General considerations on distant metastases from head and neck cancer. *ORL* 63:189-191.
28. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A and Mondin V (2001b) Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL* 63:202-207.
29. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, Gavilán J, Silver CE, Rinaldo A, Medina JE, Pitman KT and Byers RM (2002) Current considerations in neck dissection. *Acta Otolaryngol* 122:323-329.
30. Ganzer U: Das Metastasierungsverhalten von Kopf-Halskarzinomen. In: Vincenz K und Waclawiczek HW (Hrsg.): *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. Springer-Verlag, Wien, New York (1992) S.129-134.
31. Ganzer U, Meyer-Breiting E, Ebbers J und Vosteen K-H (1982) Der Einfluss von Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Behandlungsart auf die Prognose des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngorhinootologie* 61:622-628
32. Glanz H und Eichhorn T (1989) Prognoserelevante pathohistologische Klassifikation von Halslymphknotenmetastasen (pN) laryngealer Karzinome. *HNO* 37:481-484.
33. Gluckman JL (1979) Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol* 105:597-598.
34. Gluckman JL, Crissman JD and Donegan JO (1980) Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 3:90-96.
35. Goodwin WJ (2001) Distant metastases from oropharyngeal cancer. *ORL* 63:222-223.

36. Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P and Molinari R (1985) Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: Therapeutic implications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 8:67-73.
37. Gridley G, Mc Laughlin JK, Block G, Gluch M and Fraumeni Jr. JF (1992) Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol* 135:1083-1092.
38. Gudziol H (2000) Chirurgie nach Maß beim Kehlkopfkrebs. *Ärztebl Thüring* 11:493-495.
39. Gudziol H und Koscielny S (2000) Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen im Spannungsfeld zwischen Radikalität und Lebensqualität. *Ärztebl Thüring* 11:492
40. Haels J, Lenarz T, Gademann G, Kober B und Mende U (1986) Kernspintomographie in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngorhinootologie* 65:180-186.
41. Hart AAM, Mak-Kregar S, Hilgers FJM, Levendag PC, Manni JJ, Spoelstra HA, Bruaset IA, van der Laan FAM, Annyas AA, van der Beek JMA, van der Meij AGL and Visser O (1995) The importance of correct stage grouping in oncology. *Cancer* 11:2656-2662.
42. Hermanek P, Scheibe O, Spiesl B und Wagner G: UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer Berlin (1997).
43. Heppt W, Haels J, Lenarz T, Mende U und Gademann G (1989) Nachweis und Beurteilung von Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngorhinootologie* 68:327-332.
44. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, Syouno N, Hinohara T and Hirabayashi K (1991) Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: Prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 101:502-506.

45. Holsinger FC, Myers JN, Roberts DB and Byers RM: Clinicopathological predictors of distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Abstracts of the 5th Int Conf on Head Neck Cancer, San Francisco (2000) p 120.
46. Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. (1990) Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323:795-801.
47. Hyckel P: Beitrag zur Individualprognose des Mundhöhlenkarzinoms unter Berücksichtigung klinischer, histologischer und immunologischer Parameter. Dissertation an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (1985)
48. Iro H und Waldfahrer F (1996) Präoperatives Staging und chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologie* 2:339-345
49. Jäckel MC und Rausch H (1999) Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes - Der Einfluss klinischer Tumorparameter und des Krankheitsverlaufs. *HNO* 47: 38-44.
50. Jahnke V: Operative Therapie der Larynxkarzinome. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C und Kastenbauer E (Hrsg.): *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Band 3-Hals*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1992) S.400- 415.
51. Jahnke V: Bösartige Tumoren des Larynx. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C und Kastenbauer E (Hrsg.): *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Band 3-Hals*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1992) S.392.
52. Jöckel K-H (1996) Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologie* 2:316-320.
53. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D and Helliwell TR (1995) Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma.

Cancer 75:1343-1353.

54. Jones AS, Bin Hanafi Z, Nadapalan V, Roland NJ, Kinsella A and Helliwell TR (1996) Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery. Br J Cancer 74:128-132

55. Kau RJ, Lautenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Schwaiger M und Arnold W (1994) Präoperatives Tumorstaging mittels Endoskopie, Magnetresonanztomographie, Somatostatinszintigraphie und Positronenemissionstomographie. Otorhinolaryngol Nova 4:292-299.

56. Kehrl W, Wenzel S und Niendorf A (1998) Einfluss verschiedener Formen metastatischen Lymphknotenbefalls auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt. Laryngorhinootologie 77:569-575.

57. Ketcham AS, Wexler H and Mantel N (1963) Effects of alcohol on mouse neoplasia. Cancer Res 23:667-670.

58. Kirita T, Okabe S, Izumo T and Sugimura M (1994) Risk factors for the postoperative local recurrence of the tongue carcinoma. J Oral Maxillofac Surg 52:149-154.

59. Kramer S, Marcial VA, Pajak TF MacLean C and Davis LW (1986) Prognostic factors for loco/regional control and metastases and the impact on survival. I J Radiat Oncol Biol Phys 12:573-578.

60. Koscielny S: Untersuchungen zur Bedeutung der Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p16, Reaktivierung der Telomerase und Mutation von p53 in der Karzinogenese von Kopf-Hals-Karzinomen. Habilitationsarbeit an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (2001) S.89-90.

61. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP, van der Waal I and Snow GB (1994) Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 73:187-190.
62. Lell M, Baum U, Koester M, Nömayr A, Greess H, Lenz M und Bautz W (1999) Morphologische und funktionelle Diagnostik der Kopf-Hals-Region mit Mehrzeilen-Spiral-CT. *Radiologe* 39:932-938.
63. Lenz M (1990) Computertomographie der Halsweichteile-Lymphknotenmetastasen und ihre Differentialdiagnosen. *Röntgen-Bl.* 43:270-281.
64. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A and Burgués J (1999) Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 21: 204-210.
65. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A and Rutquist LE (1998) Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 82:1367-1375.
66. Lieber CS, Garro AJ, Leo MA, Mak KM and Worner TM. (1986) Alcohol and cancer. *Hepatology* 6:1005-1019.
67. Licciardello JTW, Spitz MR and Hong WK (1989) Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: Second cancer of the head and neck, esophagus and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:467-476.
68. Löbe L-P und Quade R (1982) Histopathologisches Grading von Karzinomen des HNO-Gebietes. *Laryngorhinootologie* 61:171-173.
69. Magnano M, De Stefani A, Lerda W, Usai A, Ragona R, Bussi M and Cortesina G (1997) Pognostic factors of cervical lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumori* 83:922-926

70. Maier H, Born IA and Mall G (1988) Effect of chronic ethanol and nicotine consumption on the function and morphologie of the salivary glands. *Klin Wochenschr* 66, Suppl.XI:140-146.
71. Maier H, Born IA, Veith S, Adler D and Seitz HK (1986) The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 10:425-427.
72. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller W-D and Weidauer H (1992) Tabacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 70:320-327.
73. Maier H, Tisch M, Kyrberg H, Conradt H und Weidauer H (2002) Berufliche Schadstoffexposition und Ernährung. *HNO* 50:742-752.
74. Maier H, Sennewald E, Dietz A, Fischer A, Gewelke U, Heller W-D, Kura N und Zöller J: Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. *HVBG* 1994.
75. Mak KM, Leo MA and Lieber CS (1987) Effect of ethanol and vitamine - a deficiency on epithelial cell proliferation and structure in the rat esophagus. *Gastroenterologie* 93:362-370.
76. Marshall E (1979) Carcinogenesis in Scotch. *Science* 205:768-769.
77. Merino OR, Lindberg RD and Fletcher GH (1977) An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 40:145-151.
78. Meyer-Breiting E (1996) Zur Pathologie der Kopf-Hals-Karzinome. *Onkologie* 2:321-327.
79. Moore C (1971) Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *JAMA* 218:553-558.

80. Panosetti A, Luboinski B, Mamelie G and Richard JM (1989) Multiple synchronous and metachronous cancer of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope* 99:1267-1273.
81. Pearlman NW (1979) Treatment outcome in recurrent head and neck cancer. *Arch Surg* 114:39-42.
82. Plewka J und Schmoller HJ: Zur Aussage der Sonographie des Halses bei Malignomen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches. In: *Aktuelles in der Otorhinolaryngologie 1984:Österreichischer HNO-Kongress*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1985) S.82-85.
83. Quade R: Histochemische Untersuchungsergebnisse bei der klinischen Malignitätsanalyse von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Dissertation an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (1983)
84. Regine WF, Valentino J, Patel P, Sloan DA, Mohiuddin M and Kenady DE (1997) Efficacy of postoperative radiation therapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:297-302.
85. Riechelmann H (2002) Berufliche Verursachung und Bewertung von Mundhöhlen- und Rachentumoren. *Laryngorhinootologie* 81:573-579.
86. Roland NJ, Caslin AW, Nash J and Stell PM (1991) Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 13:277-281.
87. Sack H: Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches-Allgemeine Grundlagen. In: Scherer E und Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie*. Thieme-Verlag Stuttgart (1996) S.315-319.
88. Sankaranayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J and Whelan S (1998) Head and neck cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 18:4779-4786.

89. Schroeder H-G, Eichhorn T und Schwerk W : Möglichkeiten und Grenzen der Echtzeit-B-Bild-Sonographie in der präoperativen Diagnostik. In: Aktuelles in der Otorhinolaryngologie 1984: Österreichischer HNO-Kongress, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1985) S.86-87.
90. Seitz HK and Simanowski UA (1988) Alcohol and carcinogenesis. Am Rev Nutr 8:99-119.
91. Seitz HK, Garro AJ and Lieber CS (1978) Effect of chronic ethanol ingestion on intestinal metabolism and mutagenicity of benzo(a)pyrene. Biochem Biophys Res Commun 85:1061.
92. Shaha AR, Spiro RH, Shah JP and Strong EW (1984) Squamous carcinoma of the floor of the mouth. Am J Surg 148:455-459.
93. Shapsay SM, Hong WK, Fried MP, Sismanis A, Vaughan CW and Strong MS (1980) Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surg 88:373-377.
94. Slaughter DP, Southwick HW and Smejkal W (1953) Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Cancer 6:963-968.
95. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van ES RJ and Koole R (2002) Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. Oral Oncol 38:500-503
96. Snow GB (1998) Chirurgie des zervikalen Lymphsystems. Laryngorhinootologie 77:A93-A99.
97. Snow GB und de Vries N: Zweittumoren bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals- Bereich. In: Sauer R und Schwab W (Hrsg): Kombinationsbehandlung der Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1987) S.185-194.

98. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H and Hart AAM (1982) Prognostic factors of neck node metastases. Clin Otolaryngol 7:185-192.
99. Spector GJ (2001) Distant metastases from laryngeal and hypopharyngeal cancer. ORL 63:224-228.
100. Steiner W und Ambrosch P: Vorteile der transoralen Laserchirurgie gegenüber der Standardtherapie. In: Steiner W und Ambrosch P (Hrsg.): Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1997) S.46-47.
101. Steiner W und Hommerich CP (1993) Diagnosis and treatment of the N0 neck of carcinomas of the upper aerodigestive tract. Eur Arch Otorhinolaryngol 250:450-456
102. Stell PM (1991) Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 13:277-281.
103. Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M and Cantor A (1998) Postoperative accelerated radiotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a prospective trial. Head Neck 20:119-123.
104. Tuyns AJ et al. (1988) Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer 41:483-491.
105. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM and Hong WK (1993) Head and neck cancer. N Engl J Med 328:184-192.
106. Waldfahrer F, Gottwald F und Iro H: Die prognostische Relevanz des Kapseldurchbruchs von Halslymphknotenmetastasen. In: Zweite Jahrestagung Norddeutsche Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie, CD-ROM, Lübeck (2002).

107. Welkoborsky H-J, Gluckman JL, Jacob R, Bernauer H und Mann W (1999) Tumorbiologische Prognoseparameter beim T1N0M0-Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Laryngorhinootologie 78:131-138.
108. Werner JA: Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem der oberen Luft- und Speisewege. Verlag Shaker, Aachen (1995)
109. Werner JA, Schünke M, Lippert BM, Koeleman-Schmidt H, Gottschlich S und Tillmann B (1995) Das laryngeale Lymphgefäßsystem des Menschen. HNO 43:525-531.
110. Zätterström UK, Brun E, Willén R, Kjellén E and Wennerberg J (1995) Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 17:312-318.
111. Zbären P and Lehmann W (1987) Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113:762-764.
112. Zeitels SM, Vaughan CW and Doanowski GF (1990) Endoscopic management of early supraglottic cancer. Ann Otol 99:951-956.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven _____	34
Abbildung 2	Zeit bis zum Auftreten von Regionalrezidiven _____	37
Abbildung 3	Zeitlicher Verlauf in Bezug zur Todesursache _____	44
Abbildung 4	Tumorbezogenes Überleben des Patientenkollektivs _____	45
Abbildung 5	Primärtumorlokalisation/tumorbezogenes Überleben _____	45
Abbildung 6	T-Status/tumorbezogenes Überleben _____	46
Abbildung 7	N-Status/tumorbezogenes Überleben _____	47
Abbildung 8	Tumorstadium/tumorbezogenes Überleben _____	47
Abbildung 9	Grading/tumorbezogenes Überleben _____	48
Abbildung 10	ECS/tumorbezogenes Überleben _____	49
Abbildung 11	R-Status/tumorbezogenes Überleben _____	49
Abbildung 12	früherer Tumor des oberen ADT /tumorbezogenes Überleben _____	50
Abbildung 13	T-Status/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate) _____	51
Abbildung 14	R-Status/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate) _____	52
Abbildung 15	Primärtumorlokalisation/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate) _____	52
Abbildung 16	früherer Tumor des oberen ADT/Zeit bis zum Lokalrezidiv (Monate) _____	53
Abbildung 17	N-Status/Zeit bis zum Regionalrezidiv (Monate) _____	54
Abbildung 18	ECS/Zeit bis zum Regionalrezidiv (Monate) _____	55
Abbildung 19	Grading/Zeit bis zum Zweitumor (Monate) _____	56
Abbildung 20	früherer Tumor des oberen ADT/Zeit bis zum Zweitumor (Monate) _____	57

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verteilung der Tumoren nach der Lokalisation _____	25
Tabelle 2	Verteilung der Tumoren nach der Tumorlokalisierung und dem pT-Status ____	25
Tabelle 3	Verteilung der Tumoren nach den pT- und pN-Staten _____	26
Tabelle 4	Verteilung der pT- und N-Staten bei den Mundhöhlenkarzinomen _____	27
Tabelle 5	Verteilung der pT- und pN-Staten bei den Oropharynxkarzinomen _____	27
Tabelle 6	Verteilung der pT- und N-Staten bei den Hypopharynxkarzinomen _____	28
Tabelle 7	Verteilung der pT- und N-Staten bei den Larynxkarzinomen _____	28
Tabelle 8	Verteilung der Tumoren nach der Lokalisation und dem Tumorstadium ____	29
Tabelle 9	Zusammenhang von Grading des Primärtumors und Lymphknotenstatus ____	30
Tabelle 10	ECS in Abhängigkeit vom N-Status _____	31
Tabelle 11	Zusammenhang von Grading des Primärtumors und ECS _____	31
Tabelle 12	Krankheitsverlauf der Patienten mit R1-Resektion _____	33
Tabelle 13	T-Status/Auftreten von Lokalrezidiven _____	35
Tabelle 14	Verteilung der Lokalrezidive nach der Lokalisation des Primärtumors ____	36
Tabelle 15	Verteilung der Lokalrezidive in Beziehung zum Grading _____	36
Tabelle 16	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors _____	38
Tabelle 17	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom Grading des _____	38
Tabelle 18	Verteilung der Regionalrezidive in Abhängigkeit vom N-Status _____	39
Tabelle 19	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom ECS _____	39
Tabelle 20	Verteilung der Lokal- und Regionalrezidive _____	40
Tabelle 21	Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung	41
Tabelle 22	Fernmetastasenlokalisierung und -häufigkeit _____	41
Tabelle 23	Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisierung ____	42
Tabelle 24	Verteilung der Primärtumor- und Zweittumorlokalisierung _____	43
Tabelle 25	Mundhöhlentumoren: pT-Status/Operationsart _____	58
Tabelle 26	Oropharynxtumoren: T-Status/Operationsart _____	59
Tabelle 27	Hypopharynxtumoren: T-Status/Operationsart _____	59
Tabelle 28	Larynxtumoren: T-Status/Operationsart _____	60
Tabelle 29	Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Tumoroperation ____	60
Tabelle 30	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit von der Tumoroperation	61
Tabelle 31	Art der Neck dissection _____	61

Tabelle 32	Bestrahlung in der Primärtumorregion _____	62
Tabelle 33	pT-Status/postoperative Bestrahlung der Primärtumorregion_____	63
Tabelle 34	pN-Status/postoperative Bestrahlung der Lymphabflüsse _____	65
Tabelle 35	Korrelation Lymphknotenmetastasen aus der Palpation/Neck dissection- Präparat _____	66
Tabelle 36	Lymphknotenbefund Palpation/ Neck dissection-Histologiebefund _____	67
Tabelle 37	Korrelation Lymphknotenmetastasen in Sonographie/Neck dissection- Präparat _____	68
Tabelle 38	Lymphknotenbefund Sonographie/Neck dissection-Histologiebefund _____	68

Danksagung

Den Herren Prof. Dr. med. Beleites und Priv.-Doz. Dr. med. habil. Koscielny (Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten der Friedrich-Schiller-Universität Jena) danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Nachbeobachtung der Patienten und die Möglichkeit der Erarbeitung dieser Dissertationsschrift.

Frau Brandstädt danke ich für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Weiterhin gilt mein Dank den ungenannten Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten für ihre freundliche und uneigennützige Hilfe, die die Erhebung der Daten erst möglich machte.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Karen Finger
 geboren am: 11.03.1977
 in: Pößneck

Schul Ausbildung

9/1983-7/1991 Hans-Beimler-Oberschule Saalfeld
 9/1991-6/1995 Staatliches Gymnasium „Erasmus Reinhold“ Saalfeld

Hochschulausbildung

10/1995-03/1998 Vorklinisches Studium an der Universität Jena
 04/1998-07/2000 Klinisches Studium an der Universität Jena
 08/2000-01/2001 Staatsexamen
 01/2001 Erteilung der Approbation als Zahnärztin

Beruflicher Werdegang

05/2001-08/2003 Vorbereitungsassistentin in einer Praxengemeinschaft in Naumburg
 seit 09/2003 Vorbereitungsassistentin in einer Praxengemeinschaft in Saalfeld

Eidesstattliche Erklärung

Die vorliegende Arbeit habe ich selbstständig mit den angegebenen Methoden und Hilfsmitteln angefertigt.

Bisher habe ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Promotion an dieser oder einer anderen Fakultät eingereicht.

Jena, den

